

PCT

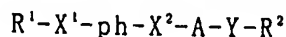
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類 C07C 233/47, 237/22, A61K 38/05, 38/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/33787</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月8日 (08.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05742</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月18日 (18.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/368042 1997年12月26日 (26.12.97) JP 特願平10/92306 1998年3月20日 (20.03.98) JP 特願平10/92307 1998年3月20日 (20.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 呉羽化学工業株式会社 (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8552 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 丸岡 博(MARUOKA, Hiroshi)(JP/JP) 〒169-0073 東京都新宿区百人町3-26-1-202 Tokyo, (JP) 鈴木 茂(SUZUKI, Shigeru)(JP/JP) 〒242-0005 神奈川県大和市西鶴間2-11-28 ドルミ鶴間202号 Kanagawa, (JP) 広瀬国孝(HIROSE, Kunitaka)(JP/JP) 〒179-0074 東京都練馬区春日町4-8-16 Tokyo, (JP) 谷中幹郎(YANAKA, Mikiro)(JP/JP) 〒271-0092 千葉県松戸市松戸1125 Chiba, (JP)</p>	<p>箱崎充徳(HAKOZAKI, Michinori)(JP/JP) 〒971-8111 福島県いわき市小名浜大原六反田町2-17 Fukushima, (JP) 山崎 徹(YAMAZAKI, Toru)(JP/JP) 〒124-0022 東京都葛飾区奥戸9-22-11 Tokyo, (JP) 出羽俊和(DEWA, Toshikazu)(JP/JP) 〒134-0085 東京都江戸川区南葛西1-1-1-402 Tokyo, (JP) 竹村好之(TAKEMURA, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒178-0065 東京都練馬区西大泉2-18-37 Tokyo, (JP) 井野口英司(INOBUCHI, Eiji)(JP/JP) 〒374-0057 群馬県館林市北成島町734-2 Gunma, (JP) 枝松剛生(EDAMATSU, Takeo)(JP/JP) 〒229-1104 神奈川県相模原市東橋本2-7-25 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 藤野清也(FUJINO, Seiya) 〒160-0004 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 アミノ酸誘導体</p> <p>(57) Abstract Novel amino acid derivatives represented by the following general formula and salts thereof and chemokine receptor antagonists containing the same as the active ingredient: R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-ph-X<sup>2</sup>-A-Y-R<sup>2</sup>, wherein A represents an amino acid residue selected from among Arg, Lys and Orn or a peptide consisting of 2 or 3 amino acid residues selected from among Arg, Lys, Orn, Leu, Ala, Val, Ile, Gly, Glu and Asp which contains at least one of Arg, Lys and Orn; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent each alkyl, alkenyl, cholesteryl or hydrogen, provided that at least one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represents C<sub>12-30</sub> alkyl, alkenyl or cholesteryl; X<sup>1</sup> is absent or represents -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, -S-, etc.; X<sup>2</sup> is absent or represents -(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-, etc.; Y is absent or represents -O-, -S-, -NH- or -NR<sup>3</sup>; and ph is absent or present at an arbitrary substitution site of o-, m- or p-.</p>		

(57)要約

新規な次の式で示されるアミノ酸誘導体及びその塩及びこれを有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤の提供。



[AはArg、Lys、Ornから選択されるアミノ酸残基、または該基を少なくとも1個含むArg、Lys、Orn、Leu、Ala、Val、Ile、Gly、Glu、Aspから選ばれる2～3個のアミノ酸残基からなるペプチドを示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は、それぞれ独立にアルキル基、アルケニル基、コレステリル基または水素原子を示し、少なくとも一方は炭素数12～30のアルキル基、アルケニル基、コレステリル基を示す。

X<sup>1</sup>は存在しないか、-(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, -S-等を示す。

X<sup>2</sup>は存在しないか、-(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-等を示す。

Yは存在しないか、-O-, -S-, -NH-または-NR<sup>3</sup>-を示す。

phは存在しないか、o-, m-, p-の任意の置換位置で存在する。]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

## 明 細 書

### アミノ酸誘導体

#### 技術分野

本発明は、新規なアミノ酸誘導体及びその塩に関する。さらに本発明は、この化合物を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤に関する。本発明の化合物は、ケモカイン受容体拮抗剤としてエイズ、アレルギー性疾患、炎症性疾患などの治療あるいは予防に用いられる。

#### 背景技術

ケモカイン(Chemokine, chemotactic cytokineの略)は、白血球に対する遊走活性を有する一群のタンパク質であり、1番目と2番目のシステインの間に1個のアミノ酸の挿入されたCXCケモカイン( $\alpha$ ケモカイン)サブファミリーと1番目と2番目のシステインが隣接したCCケモカイン( $\beta$ ケモカイン)サブファミリーとがある。CXCケモカインはT-Cellline-tropic HIV(T-HIV)のCD4陽性細胞への侵入を可能にしている。そして、CCケモカインファミリーには RANTES, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, I-309などが含まれている。CCケモカイン中でmacrophage-tropic HIV(M-HIV)のセカンドレセプターであるCCR5が存在している。CCケモカインは単独、リンパ球、好酸球、好塩基球、肥満細胞に作用してこれらの細胞を遊走させ、また脱顆粒や種々の炎症性メディエーターの放出などの作用をしている。またインターロイキン8(IL-8)もケモカインの1種として知られている。

また、最近の総説(内科80(2)218~224(1997))によると、Bergerらは、Gタンパク結合性レセプターCXCR4がT cell line-tropic HIV(T-HIV)のCD4陰性細胞への侵入を可能にすることを見出したことが記載されて

いる。そしてこのCXCR4の生理的リガントがSDF-1というCXCケモカイン( $\alpha$ ケモカイン)に属する分子であることも判明してきている。

なお、CXCR4は金沢大学(現東京大学)の松島グループによって、またSDF-1は京都大学の本庶グループと大阪大学の岸本グループによりすでに見いだされてクローニングされていた。

さらにCXCR4発見の直前に米国の他のグループによって発見されたCCケモカイン(RANTES, MIP-1 $\alpha$ ,  $\beta$ 等の $\beta$ ケモカイン)はHIV-1の感染を抑制するという報告もなされた。

結局、マクロファージにはCCR5が、また正常T細胞にはCD4とともにCXCR4が存在することがわかった。

そして上記ケモカインの受容体拮抗剤としては、Arg Arg Trp Trp Cys Xaaの6~14個のアミノ酸よりなるペプチドをインターロイキン8拮抗剤とすること(wo95/16702)、インドール誘導体を有効成分とする非ペプチド型インターロイキン8拮抗剤(特開平9-169729号公報)あるいはピペリジン誘導体を含有するケモカイン受容体拮抗剤(特開平9-249566号公報)等が知られている。

本発明者らは、このようなインターロイキン8、RANTES, MIP-1 $\alpha$ 、SDF-1などのケモカインによって惹起される疾患を阻害する薬剤を開発するために鋭意研究したところ、新規なアミノ酸誘導体が、IL-8、RANTES, MIP-1 $\alpha$ 、SDF-1等の受容体に対する拮抗作用を有するという知見を得た。そして、さらにこの知見に基づいて検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

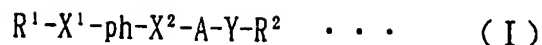
すなわち、本発明の課題は、新規なアミノ酸誘導体及びそのアミノ酸誘導体を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤を提供することにある。

本発明においてアミノ酸誘導体とは、1つ以上のアミノ酸残基を含むアミノ酸誘導体を意味し、1個のアミノ酸残基からなる誘導体とともに2または3個のアミノ酸残基からなるペプチドを含むアミノ酸誘導体を

含む。

### 発明の開示

本発明は、次の式(I) で示されるアミノ酸誘導体またはその塩に関する。



式中、A は DまたはL のアルギニン、リシン及びオルニチンから選択されるアミノ酸残基、またはアルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を少なくとも1個含む、アルギニン、リシン、オルニチン、ロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グリシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれる2または3個のアミノ酸残基からなるペプチドを示す。

X<sup>1</sup>は存在しないか、または-(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-O-, -(C=O)-S-, -NH-(C=O)-, -NH-(C=S)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=S)-NH-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, NH-, -O-及び-S- よりなる群から選択される基を示す。

X<sup>2</sup>は、存在しないか、または-(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-または-NH-(C=S)-を示す。

Y は、存在しないか、または-O-, -S-, -NH-または-NR<sup>3</sup>- を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> はそれぞれ独立に、炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>のいずれか一方が水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

また、phは存在しないか、存在するときのph基に対する置換位置は、オルト、メタ、パラのいずれでもよい。

また本発明は、次の式（I）で示されるアミノ酸誘導体またはその塩に関する。



式中、AはDまたはLのアルギニン、リシン及びオルニチンから選択されるアミノ酸残基を示す。

X<sup>1</sup>は存在しないか、または-(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-O-, -(C=O)-S-, -NH-(C=O)-, -NH-(C=S)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=S)-NH-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, NH-, -O-及び-S- よりなる群から選択される基を示す。

X<sup>2</sup>は、存在しないか、または-(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-または-NH-(C=S)-を示す。

Yは、存在しないか、または-O-, -S-, -NH-または-NR<sup>3</sup>-を示す。

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>のいずれか一方が水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

また、ph基に対する置換位置は、オルト、メタ、パラのいずれでもよい。

また、本発明は、前記式（I）においてph基及びX<sup>2</sup>が存在しないアミノ酸誘導体、すなわち下記一般式（II）で示されるアミノ酸誘導体またはその塩に関する。



式（II）中、Aは、アルギニン、リシンおよびオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を示す、

X<sup>1</sup>は、存在しないか、-(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-, -NH-

(C=S)-を示す、

Y は、存在しないか、-O-, -S-または-NR<sup>3</sup>-を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、炭素数12~30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1~5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>のいずれか一方が水素原子、炭素数1~8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

またR<sup>2</sup>は末端にアシルオキシ基を有することがある。

R<sup>3</sup>は、水素原子、炭素数1~8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

さらに、本発明は、前記式(1)においてph基及びX<sup>2</sup>が存在せず、2~3個のアミノ酸がペプチド結合したアミノ酸誘導体、すなわち下記一般式(3)で示されるアミノ酸誘導体またはその塩に関する。



式(III)中、A が、アルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を少なくとも1個含む、アルギニン、リシン、オルニチン、ロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グリシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれる2または3個のアミノ酸残基からなるペプチドを含む。

X<sup>1</sup>は、存在しないか、-(C=O)-, -(S=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-(C=O)-, または -NH-(C=S)-を示す。

Y は、存在しないか、-O-, -S-または-NR<sup>3</sup>-を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、炭素数12~30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1~5含む直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>のいずれか一方が水素原子、炭素数1~8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基を示す。またR<sup>2</sup>

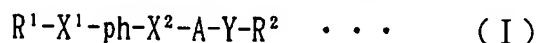
は末端にアシルオキシ基を有することがある。

$R^3$  は、水素原子、炭素数 1～8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

さらに、本発明は、上記一般式(1) で表されるアミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のアミノ酸誘導体は、下記一般式で示される。



式中、A は D または L のアルギニン、リジン及びオルニチンから選択されるアミノ酸残基、またはアルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を少なくとも 1 個含む、アルギニン、リシン、オルニチン、ロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グリシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれる 2 または 3 個のアミノ酸残基からなるペプチドを示す。

$X^1$  は存在しないか、または  $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-S-$ 、 $-(NH-(C=O)-)$ 、 $-(NH-(C=S)-)$ 、 $-(NH-(C=O)-NH-)$ 、 $-(NH-(C=S)-NH-)$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $NH-$ 、 $-O-$  及び  $-S-$  よりなる群から選択される基を示す。

$X^2$  は、存在しないか、または  $-(C=O)-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(NH-(C=O)-)$  または  $-(NH-(C=S)-)$  を示す。

Y は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$  または  $-NR^3-$  を示す。

$R^1$ 、 $R^2$  はそれぞれ独立に、炭素数 12-30 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を 1-5 含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいは  $R^1$ 、 $R^2$  のいずれか一方が水素原子、炭素数 1-8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

$R^3$  は水素原子、炭素数 1-8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖



アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

また、phは存在しないか、存在するときのph基に対する置換位置は、オルト、メタ、パラのいずれでもよい。

上記一般式(1)で表される本発明アミノ酸誘導体において、アミノ酸残基が1個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しない場合には、R<sup>1</sup>は炭素数4-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。R<sup>2</sup>は炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基であるアミノ酸誘導体であることが望ましく、あるいはX<sup>1</sup>が存在しないか、-(C=O)-であり、Yが-O-または-NH-であるアミノ酸誘導体またはその塩であることが望ましい。

アミノ酸残基が1個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しない本発明化合物は、公知のペプチドの合成方法によって製造することができる。例えば、1)所定のアミノ酸のN末端を保護した保護アミノ酸と、R<sup>2</sup>-Y-Hとを縮合させ(工程1)、2)アミノ酸N末端保護基を除去し(工程2)、3)R<sup>1</sup>-X-Zと縮合し(工程3)、(ただし、Zはハロゲン原子、水素原子または水酸基を示す)、4)アミノ酸側鎖保護基を除去する(工程4)ことによって製造することができる。

本発明のアミノ酸残基が1個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しないアミノ酸誘導体としては次の化合物を例示することができる。

4-メチルペンタノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(化合物番号 1)

アセチル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(化合物番号 2)

アセチル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(化合物番号 3)

n-ヘキサデカノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(化合物番号 4)

n-ヘキサデカノイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 5）

アセチル-L-リシン-n-オクタデシルエステル（化合物番号 6）

上記一般式(1) で表される本発明アミノ酸誘導体において、ph基が存在しアミノ酸残基が1個ある場合には、Aはアルギニン、リシン及びオルニチンから選択されるアミノ酸残基であり、R<sup>1</sup>は炭素数4-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。R<sup>2</sup>は炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す化合物であってもよい。X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A及びYは上記と同じ意味をもつ。

本発明においては上記化合物のうちX<sup>1</sup>が-O-, -NH-(C=O)-, X<sup>2</sup>が -(C=O)-, Yが-O- または-NH-を示す化合物が望ましい。

アミノ酸残基が1個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しない本発明化合物は、公知の方法によって製造することができる。例えば、1)所定のアミノ酸のN末端を保護したアミノ酸と、R<sup>2</sup>-Y-Hとを縮合させ（工程1）、2)アミノ酸N末端保護基を除去し（工程2）、3) R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-ZとX<sup>1</sup>-ph-X<sup>2</sup>-OR<sup>4</sup>とを縮合させ（工程3）（但し R<sup>4</sup> はメチル基などの保護基を示す）、4) R<sup>4</sup>を脱保護し必要があれば活性化し（工程4）、5) R<sup>1</sup>X<sup>1</sup>-ph-X<sup>2</sup>-Z とA'-Y-R<sup>2</sup> とを縮合させ（工程5）（ただし、Zはハロゲン原子または水酸基を、A'は側鎖が保護されているアミノ酸を示す）、6)アミノ酸側鎖保護基を除去する（工程6）ことによって製造することができる。

本発明のph基が存在しアミノ酸残基が1個であるアミノ酸誘導体としては次の化合物を例示することができる。

2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 9）

3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 10)

4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 11)

3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 12)

2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 13)

ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 14)

上記一般式(1) で表される本発明アミノ酸誘導体において、アミノ酸残基が2～3個で、かつ、ph基及びX<sup>2</sup>が存在しない場合には、R<sup>1</sup>は炭素数1～8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す、また、R<sup>2</sup>は炭素数12～30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1～5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基であることが望ましい。また、AはA<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>からなり、A<sup>1</sup>はDまたはLのロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれるアミノ酸残基を用い、A<sup>2</sup>はDまたはLのアルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を用いてペプチド結合させることが望ましく、この場合前記一般式(1)におけるX<sup>1</sup>は存在しないか、-(C=O)-を、Yは-O-または-NH-とすることが望ましい。

本発明のアミノ酸残基が2～3個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しない化合物は、公知のペプチドの合成方法によって製造することができる。例えば、1)所定のアミノ酸のN末端を保護した保護アミノ酸と、R<sup>2</sup>-Y-Hとを縮合させ(工程1)、2)アミノ酸N末端保護基を除去し(工程2)、3)

必要があればアミノ酸を順次縮合し（工程3）、4)R<sup>1</sup>-X-Zと縮合し（工程4）、（但し、Z はハロゲン原子、水素原子または水酸基を示す）5)アミノ酸側鎖保護基を除去する（工程5）ことによって製造することができる。

本発明のアミノ酸残基が2～3個で、かつ、ph基およびX<sup>2</sup>が存在しないアミノ酸誘導体（ペプチド誘導体）としては次の化合物を例示することができる。

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ドデシルアミド（化合物番号 15）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-トリデシルアミド（化合物番号 16）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-テトラデシルアミド（化合物番号 17）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 18）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンステアシルアミド（化合物番号 19）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンノナデシルエステル（化合物番号 20）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンエイコシルエステル（化合物番号 21）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンドコシルエステル（化合物番号 22）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンヘキサコシルエステル（化合物番号 23）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニントリアコンチルエステル（化合物番号 24）

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンコレステリルエステル（化合物番号

25)

また、これらの塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩などを挙げることができる。

また、本発明は、前記アミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤に関する。

本発明におけるアミノ酸誘導体またはその塩は、IL-8、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、SDF-1などのケモカインによって惹起される疾患、例えばエイズ、アレルギー性疾患、炎症性疾患などの治療あるいは予防に用いられる。

本発明のアミノ酸誘導体またはその塩は、これをICR系マウスに単回経口投与（投与量500mg/kg）し、6日後の死亡例をみたところ全くなく、このことからみて、急性毒性はないものと判断される。

そして投与量は、一日体重1kg当り、0.1～150mg、好ましくは1～100mgを1回または数回に分けて投与することができる。投与形態は経口投与が望ましいが、これに限るものではない。非経口的に、例えば注射や経皮、腸内投与等適宜選択することができる。また、前記投与量は患者の症状によって適宜変更することができる。

経口投与する場合の剤型は、本発明のアミノ酸誘導体あるいはその塩に薬学的に許容される添加剤1種又はそれ以上を加えて、例えば、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、又は経口用液剤等にすることができる。添加剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、デキストリン、デンプン類、メチルセルロース、脂肪酸グリセリド類、水、プロピレングリコール、マクロゴール類、アルコール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース類、ポビドン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸カルシウム等を挙げることができる。更に、必要に応

じて、着色剤、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、pH調節剤、等張化剤、溶解補助剤及び／または無痛化剤等を添加することができる。顆粒剤、錠剤又はカプセル剤はコーティング基剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等によってコーティングすることもできる。そして、単独投与量中に本発明のアミノ酸誘導体を0.1～500mg、好ましくは1～100mg含有させることが望ましい。

次に本発明のアミノ酸誘導体の製造法について実施例をあげて具体的に説明する。

なお、以下の説明において下記の略語を用いることがある。

WSCl; 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド

HOBt; 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Pmc; 2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル

DMF; N,N-ジメチルホルムアミド

Fmoc; 9-フルオレンメトキシカルボニル

Boc; tert-ブトキシカルボニル

DMAP; 4-ジメチルアミノピリジン

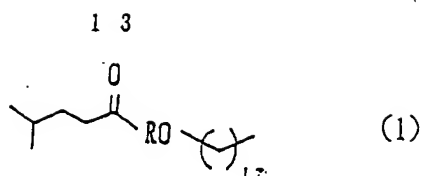
Bz; ベンゾイル

また、アミノ酸残基を2～3個含むアミノ酸誘導体の構造式の記述において、式中GはGlyを、PはProを、AはAlaを、LはLeuを、RはArgを、TはThrをVはValを、KはLysをEはGluをそれぞれ表す。

次に実施例を示して本発明のアミノ酸誘導体の製法について具体的に説明する。

#### 【実施例1】

4-メチルペンタノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル（化合物番号1）（式(1)）の製法



(1) N<sup>o</sup>-2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Fmoc-Arg(Pmc) 500mg をメタノール10mlおよび水 1mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH8 に調整し、減圧濃縮した。DMF により共沸し、減圧濃縮して得た残渣をDMF10ml に溶解し、MsO-C<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 789mgを加え、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)にて精製し、標記化合物136mg をクリーム色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

6.75-6.30(3H, br), 4.02-3.94(2H, m), 3.26-3.21(1H, m), 3.07-3.00(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.50(9H, 3s), 2.48(3H, s), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.59-1.20(36H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB); 693 (MH<sup>+</sup>)

(2) 4-メチルペンタノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステルの合成

Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 18.5mgをピリジン0.37mlに溶解し、WSC I塩酸塩10.2mgと4-メチルペンタン酸 5μl を加え、室温で3.5 時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン/ 酢酸エチル=1/2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をクロロホルム0.2ml に溶解し、トリフルオロ酢酸0.2ml を加え、室温で1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製し、標記化合物10.4mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.17(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.57(1H, brs), 7.50-6.70(2H, br), 4.26-4.18(1H, m), 4.07-3.99(2H, m), 3.16-3.07(2H, m), 2.12(2H, t,  $J=7.5$ ), 1.80-1.70(1H, m), 1.65-1.18(38H, m), 0.90-0.83(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 525 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 2】

アセチル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル (化合物番号 2) (式(2))の製法



(1) アセチル-N $^{\epsilon}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Arg(Pmc)-OC $_{18}$ H $_{37}$ )の合成

実施例 1 の方法で合成した Arg(Pmc)-OC $_{18}$ H $_{37}$  17.1mg をピリジン 1mg に溶解し、無水酢酸 5  $\mu\text{l}$  を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、標記化合物 16.7mg を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.19(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.80-6.30(3H, br), 4.20-4.11(1H, m), 4.05-3.96(2H, m), 3.08-2.98(2H, m), 2.58(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.50(9H, 3s), 2.47(3H, s), 2.03(3H, s), 1.78(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.70-1.17(36H, m), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB); 735 ( $\text{MH}^+$ )

(2) アセチル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Arg-OC $_{18}$ H $_{37}$ )の合成

Ac-Arg(Pmc)-OC $_{18}$ H $_{37}$  15.70mg をクロロホルム 0.16ml に溶解し、ト



8.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.52(1H, brt), 7.47-6.50(3H, br), 4.25-4.18(1H, m), 4.06-3.97(2H, m), 3.14-3.04(2H, m), 1.85(3H, s), 1.75-1.65(1H, m), 1.62-1.45(5H, m), 1.31-1.15(30H, m), 0.86(3H, t, J=7.0Hz)

### 【实施例 3】

アセチル-L-アルギニン- $\beta$ -ヘキサデシルアミド（化合物番号 3）（式（3））の製法



(1) N-9-フルオレニルメトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Fmoc-Arg(Pmc)NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Fmoc-Arg(Pmc)OH 500mg をDMF10ml に溶解し、WSCl塩酸塩10.2mg、HO Bt203.9mg、*n*-ヘキサデシルアミン364mg を加え、室温で5 時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン/ 酢酸エチル=1/2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物455mg を白色固体として得た。

7.88(2H, d, J=7.5Hz), 7.79(1H, brt), 7.74-7.70(2H, m), 7.45-7.40(3H, m), 7.31(2H, t, J=7.5Hz), 7.00-6.30(3H, m), 4.29-4.18(3H, m), 3.95-3.89(1H, m), 3.07-3.00(4H, m), 2.57(2H, t, J=6.5Hz), 2.50(9H, 3s), 2.4

7(3H, s), 2.02(3H, s), 1.75(2H, t, J=6.5Hz), 1.67-1.15(32H, t, J=7.0Hz), 0.85(3H, t, J=7.0)

MS m/z (FAB):886 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Ac-Arg(Pmc)NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Fmoc-Arg(Pmc)NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 40.7mg をDMF 0.16mlに溶解し、ジエチルアミン16μlを加え、室温で15分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン0.9mlに加え、無水酢酸9μlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、標記化合物13.4mgを白色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.84(1H, t, J=5.5Hz), 6.72-6.30(3H, br), 4.20-4.14(1H, m), 3.07-2.98(4H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.50(9H, 3s), 2.47(3H, s), 2.03(3H, s), 1.82(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.5Hz), 1.62-1.54(1H, m), 1.49-1.18(31H, m) 0.85(3H, t, J=7.0)

MS m/z (FAB):706 (MH<sup>+</sup>)

(3) アセチル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Ac-ArgNHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Ac-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 11mg をクロロホルム 0.11ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.11mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=7/3/0.5)にて精製し、標記化合物 7.0mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.07(1H, br), 7.94(1H, br), 7.86-7.69(2H, br), 7.37-6.80(4H, br), 4.

23-4.16(1H, m), 3.14-3.00(4H, m), 1.70-1.60(1H, m), 1.57-1.19(31H, m),  
0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB); 440 (MH<sup>+</sup>)

#### 【実施例 4】

n-ヘキサデカノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル (化合物番号 4)(式(4))の製法



(1) n-ヘキサデカノイル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=O)-Arg(Pmc)OC<sub>17</sub>H<sub>35</sub>)の合成

実施例 1 の方法で合成したArg(Pmc)OC<sub>17</sub>H<sub>35</sub> 17.3mg を塩化メチレン0.35mlに溶解し、トリエチルアミン7 μl とn-ヘキサデカノイルクロリド15 μl を加え、室温で1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ メタノール=15:1) にて精製し、標記化合物 24.1mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.10(1H, d, J=7.5Hz), 6.80-6.30(3H, br), 4.19-4.12(1H, m), 3.98(2H, t, J=6.5Hz), 3.98(2H, t, J=6.5Hz), 3.09-3.00(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.50(9H, 3s), 2.47(3H, s), 2.11-2.05(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.70-1.17(56H, m), 0.85(6H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB); 930 (MH<sup>+</sup>)

(2) n-ヘキサデカノイル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=O)-ArgOC<sub>17</sub>H<sub>35</sub>) の合成

$C_{15}H_{31}-(C=O)-Arg(Pmc)OC_{15}H_{31}$  20.5mg をクロロホルム 0.2ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2ml を加え、室温で4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5/1）にて精製し、標記化合物 4.7mg を無色シロップとして得た。

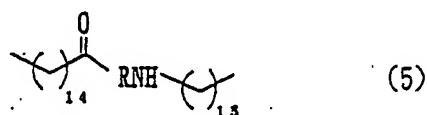
$^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.16(1H, d,  $J=7.0$ Hz), 7.49(1H, brt), 7.35-6.60(3H, br), 4.26-4.18(1H, m), 4.01(2H, t,  $J=6.0$ Hz), 3.13-3.06(2H, m), 2.16-2.10(2H, m), 1.79-1.70(1H, m), 1.65-1.46(7H, m), 1.35-1.20(48H, m), 0.85(6H, 2t,  $J=7.0$ Hz)

MS  $m/z$  (FAB): 665 ( $MH^+$ )

#### 【実施例 5】

$n$ -ヘキサデカノイル-L-アルギニン- $n$ -ヘキサデシルアミド（化合物番号 5）(式(5))の製法



(1)  $n$ -ヘキサデカノイル- $N^{\epsilon}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン- $n$ -ヘキサデシルアミド( $C_{15}H_{31}-(C=O)-Arg(Pmc)NHC_{15}H_{33}$ ) の合成

実施例 1 の方法で合成した Fmoc-Arg(Pmc)NHC<sub>15</sub>H<sub>33</sub> 38.2mg を DMF 0.16ml に溶解し、ジエチルアミン 16 $\mu$ l を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を塩化メチレン 0.6ml に溶解し、トリエチルアミン 12 $\mu$ l とヘキサデカノイルクロリド 26 $\mu$ l を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20:1）にて

精製し、標記化合物 29.7mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.58(1H, t), 6.90-6.30(3H, br), 4.22-4.14(1H, m), 3.07-2.98(4H, m), 2.58(2H, t, J=6.0Hz), 2.50(9H, 3s), 2.47(3H, s), 2.12-2.07(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.70-1.18(56H, m), 0.85(3H, t, J=7.5Hz)

MS  $m/z$  (FAB): 902 ( $MH^+$ )

(2) n-ヘキサデカノイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド( $C_{15}H_{31}-(C=O)-ArgNHC_{15}H_{33}$ )の合成

C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=O)-Arg(Pmc)NHC<sub>15</sub>H<sub>31</sub> 22.8mg をクロロホルム 0.23ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.23ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物9.0mg を白色固体として得た。

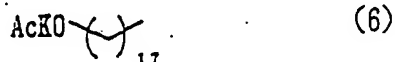
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.90(1H, d, J=7.0Hz), 7.81(1H, t, J=6.0Hz), 7.44(1H, brt), 7.35-6.60(3H, br), 4.26-4.19(1H, m), 3.11-2.97(4H, m), 2.16-2.09(2H, m), 1.70-1.60(1H, m), 1.52-1.18(53H, m), 0.85(6H, 2t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB): 636 (MH<sup>+</sup>)

### 【实施例 6】

アセチル-L-リシン-オクタデシルエステル（化合物番号 6）(T-273)(式(6)）の製法



(1) N-9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-オクタデシルエステル(Fmoc-Lys(Boc)OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Fmoc-Lys(Boc) 100mg をDMF2mlに溶解し、WSCl塩酸塩123mg、HOBt87mg、 $C_{18}H_{37}OH$ 173mgを加え、室温で8時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記化合物182.5mgを白色固体として得た。

$^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7.89(2H, d,  $J=7.0$ Hz), 7.78-7.69(3H, m), 7.41(2H, t,  $J=7.0$ Hz), 7.33(2H, t,  $J=7.0$ Hz), 6.75(1H, brt), 4.40-4.20(3H, m), 4.11-3.96(2H, m), 2.93-2.88(2H, m), 1.70-1.10(39H, m), 0.85(3H, t,  $J=7.5$ Hz)

MS  $m/z$  (FAB):721 ( $MH^+$ )

(2) アセチル-L-リシン-n-オクタデシルエステル(Ac-Lys- $OC_{18}H_{37}$ )の合成

Fmoc-Lys(Boc) $OC_{18}H_{37}$ 39.4mgをDMF0.8mlに溶解し、ジエチルアミン0.08mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン0.55mlに溶解し、無水酢酸10 $\mu$ lを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物にトリフルオロ酢酸0.28mlを加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製し、標記化合物3.3mgを無色シロップとして得た。

$^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

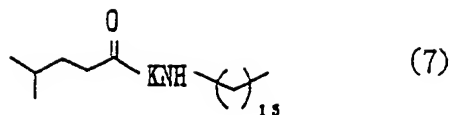
8.20(1H, d,  $J=7.5$ Hz), 7.53(2H, brs), 4.22-4.17(1H, m), 4.08-3.98(2H, m), 2.75(2H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.84(3H, s), 1.72-1.15(38H, m), 0.86(3H, t,  $J=7.0$ Hz)

MS  $m/z$  (FAB):441 ( $MH^+$ )

#### 【実施例7】

4-メチルペンタノイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド(化合物番

## 号 7)(式(7))の製法



(1) N-9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド(Fmoc-Lys(Boc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Fmoc-Lys(Boc)585mgをDMF 11.7mlに溶解し、WSCl塩酸塩 718mg、HOBt 506mg、C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NH<sub>2</sub>452mgを加え、室温で15時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、標記化合物 792mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

7.89(2H, d, J=7.3Hz), 7.81(1H, brt), 7.74-7.70(2H, m), 7.44-7.40(3H, m), 7.32(2H, t, J=7.3Hz), 6.77(1H, brt), 4.26-4.18(3H, m), 3.91-3.86(1H, m), 3.09-2.84(4H, m), 1.60-1.10(43H, m), 0.85(3H, t, J=6.8Hz)

MS m/z(FAB); 692(MH<sup>+</sup>)

(2) 4-メチルペンタノイル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミドの合成

Fmoc-Lys(Boc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>50mgをDMF1.0mlに溶解し、ジエチルアミン0.1 mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をDMF1.0mlに溶解し、4-メチルペンタン酸14 $\mu$ l、WSCl塩酸塩21mg、ジメチルアミノピリジン13mgを加え、室温で15時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、標記化合物34.7mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

7.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.78-7.73(1H, brt), 6.72-6.68(1H, brt), 4.19-4.11(1H, m), 3.09-2.93(2H, m), 2.90-2.83(2H, m), 2.16-2.07(2H, m), 1.60-1.17(37H, m), 0.90-0.83(9H, m)

MS m/z(FAB):568(MH<sup>+</sup>)

(3) 4-メチルペンタノイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミドの合成

4-メチルペンタノイル-ε-tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド32.5mgをクロロホルム0.3 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.3mlを加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、標記化合物13.7mgを白色固体として得た。

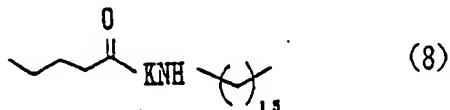
<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.86(1H, d, J=9.0Hz), 7.81-7.77(1H, brt), 7.53(2H, brs), 4.21-4.13(1H, m), 3.06-2.98(2H, m), 2.76-2.68(2H, m), 2.12(2H, t, J=8.0Hz), 1.63-1.17(37H, m), 0.90-0.82(9H, m)

MS m/z(FAB):468(MH<sup>+</sup>)

【実施例 8】

ペンタノイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド(化合物番号 8)(式(8))の製法



(1) ペンタノイル-ε-tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミドの合成

Fmoc-Lys(Boc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>50mgをDMF1.0mlに溶解し、ジエチルアミン0.1mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン0.7mlに溶解し、ペンタノイルクロリド13μlを加え、室



温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=30/1）にて精製し、標記化合物19.0mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7.81-7.74(2H, m), 6.71(1H, brt), 4.19-4.11(1H, m), 3.09-2.94(2H, m), 2.89-2.82(2H, m), 2.13-2.06(2H, m), 1.60-1.10(38H, m), 0.88-0.82(6H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 554( $\text{MH}^+$ )

## (2) ペンタノイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミドの合成

ペンタノイル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド14mgをクロロホルム0.2 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.2mlを加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=6/1）にて精製し、標記化合物19.8mgを白色固体として得た。

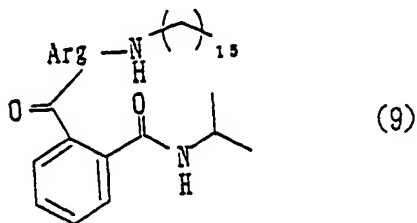
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7.85(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.65(2H, brs), 4.23-4.15(1H, m), 3.02-(2H, dd,  $J=7.0\text{Hz}$ , 13.0Hz), 2.77-2.70(2H, m), 2.12(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.64-1.17(38H, m), 0.90-0.82(6H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 468( $\text{MH}^+$ )

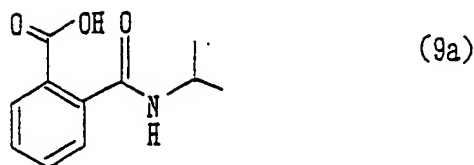
## 【実施例 9】

2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 9）（式(9)）の製法



(T-290)

## (1) 2-(イソプロピルカルバモイル)-安息香酸 (式(9a))の合成



## (工程1)

モノメチルフタレート 562.6mgをDMF 11.25 mlに溶解させ、室温攪拌下WSCl塩酸塩 1.197g、HOBt 0.844g、2-アミノプロパン 0.321mlを順次加え、同温度にてさらに3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加えトルエン：酢酸エチル=1:2 溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製し、メチル-2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾエート742.2 mgを無色透明粘性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.84(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.77(1H, br. s), 4.26(1H, sept,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.87(3H, s), 1.26 (6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )

MS  $m/z$ (FAB); 222( $\text{MH}^+$ )

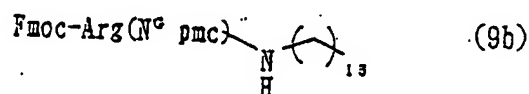
## (工程2)

工程1で得たメチル-2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾエート690.9mgをテトラヒドロフラン 6.91 ml、メタノール 6.91mlに溶解させ、室温攪拌下1規定水酸化ナトリウム水溶液 6.91 mlを加え1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム；メタノール=1:1)にて精製し、標記化合物(式4) 317.3mgを無色透明粘性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.38(1H, br, s), 7.77(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.77(1H, br, s), 3.99(1H, sept,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.12(6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB); 208 ( $\text{MH}^+$ )

(2)  $\text{N}^\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\text{N}^\epsilon$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド [Fmoc-Arg( $\text{N}^\epsilon$  Pmc)-NH-n- $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ] (式(9b)) の合成



$\text{N}^\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\text{N}^\epsilon$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン [Fmoc-Arg( $\text{N}^\epsilon$  Pmc)-NH-OH] 544.8mgをDMF 10.90mlに溶解させ、室温攪拌下WSCl塩酸塩 286.8mg, HOBt 202mg、ヘキサデシルアミン 232.2mgを加え同温度にてさらに3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加えトルエン：酢酸エチル=1：2溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：アセトン=1：1) にて精製し標記化合物 645.4mgを白色固体として得た。

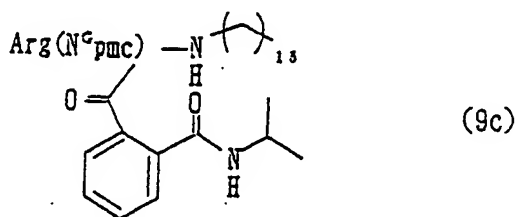
$^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 7.88(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, br, t), 7.74-7.70(2H, m), 7.45-7.40(3H, m), 7.31(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.00-6.30(3H, m), 4.29-4.18(3H, m), 3.95-3.89(1H, m), 3.07-3.00(4H, m), 2.56(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, s $\times$ 2), 2.02(3H, s), 1.75(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.67-1.15(38H, m), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB); 886 ( $\text{MH}^+$ )

(3) 2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (式(9c)) の合成

前記(2) で得られたN-9-フルオレニルメトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-2, 2, 5, 7, 8- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L- アルギニン-n- ヘキサデシルアミド[Fmoc-Arg (N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>]421.1mgをDMF8.422mlに溶解させ、室温攪拌下ジエチルアミン0.842ml を加え同温度にて0.25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し蒸留水を加え酢酸エチルにて分液抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮してN<sup>o</sup>-2, 2, 5, 7, 8- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L- アルギニン-n- ヘキサデシルアミド[Arg(N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>]の粗生成物を薄黄色粘性固体として得た。



次に前記(1) で得られた 2-(イソプロピルカルバモイル) 安息香酸98.8mgをDMF1.976mlに溶解させ室温攪拌下WSCl塩酸塩182.2mg, HOBt128.4mgを加え10分攪拌し、先に得たArg (N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>の粗生成物をDMF0.316mlに溶解させたものを加え、同温度にて20時間攪拌した。反応液に蒸留水及び1規定塩酸水を加えクロロホルムにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム- クロロホルム : メタノール=15:1) にて精製し、2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup>-2, 2, 5, 7, 8- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L- アルギニン-n- ヘキサデシルアミド (式7) 341.9mgを白色固体として得た。

#### (工程 2)

工程 1 で得られた 2-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup>-2, 2, 5, 7, 8- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L- アルギニン-n- ヘ

キサデシルアミド341.9mg をクロロホルム3.419ml に溶解させ室温攪拌下、チオアニソール93.9 $\mu$ l、トリフルオロ酢酸3.419ml を加え1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1～5:1）にて精製し標記化合物（式6）119.4mg を白色固体として得た。

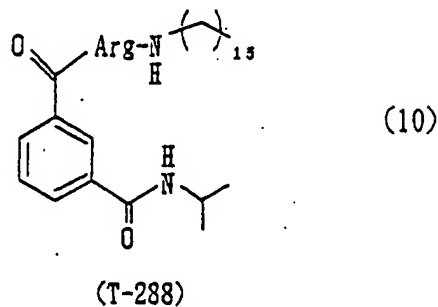
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 8.50(1H, d, 8.0Hz), 8.40(1H, d, 8.0Hz), 8.05(1H, t, J=5.5Hz), 7.57(1H, d, J=6.0Hz), 7.52-7.48(2H, m), 7.40(1H, d, J=6.0Hz), 4.40-4.28(1H, m), 4.03(1H, sept, J=7.0Hz), 3.15-3.05(4H, m), 1.82-1.29(36H, d, J=7.0Hz), 1.11(6H, d, J=6.5Hz), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

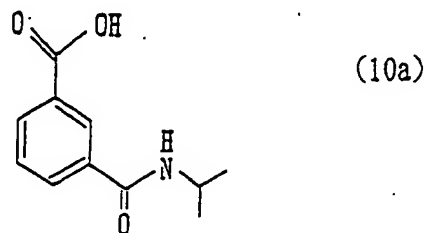
MS  $m/z$  (FAB): 587 ( $\text{MH}^+$ )

#### 【実施例10】

3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 10）（式(10)）の製法



(1) 3-(イソプロピルカルバモイル)-安息香酸(式(10a))の合成



(工程1)

モノメチルイソフタレート566.4mgをDMF11.33mlに溶解させ、室温攪拌下WSCl塩酸塩1.205g, HOBt 0.850g, 2-アミノプロパン 0.323mlを順次加え、同温度にてさらに3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加えトルエン：酢酸エチル=1:2溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて精製し、メチル-3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾエート 615.6mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 8.33(1H, s), 8.15(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.53(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.00(1H, br, s), 4.30(1H, sept,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.95(3H, s), 1.29(6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ) MS  $m/z$  (FAB): 222 ( $\text{MH}^+$ )

(工程2)

工程1で得られたメチル-3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾエート 615.6mgをテトラヒドロフラン6.16ml、メタノール6.16mlに溶解させ、室温攪拌下1規定水酸化ナトリウム水溶液6.91mlを加え1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=4:1）にて精製し、標記化合物（式7）562.9mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$ : 8.42(1H, s), 8.07(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.58(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.11(1H, sept,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.18(6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB): 208 ( $\text{MH}^+$ )

(2) 3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号2）(式(10))の合成

(工程1)

実施例9(2)で得られたN<sup>ε</sup>-9-フルオレニルメトキシカルボニル-N<sup>α</sup>

-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド [Fmoc-Arg(N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>] 81.5mgをDMF 1.630mlに溶解させ、室温攪拌下ジエチルアミン 0.163mlを加え同温度にて0.25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し蒸留水を加え酢酸エチルにて分液抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド [Arg(N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>] の粗精製物を黄色粘性固体として得た。

前記(1)で得られた 3-(イソプロピルカルバモイル)-安息香酸19.1mgをDMF0.382mlに溶解させ、室温攪拌下WSCl塩酸塩35.2mg, HOBt24.9mgを加え30分攪拌し、先に得られたArg (N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>の粗生成物をDMF0.122mlに溶解させたものに加え、同温度にて1.5時間攪拌した。反応液に蒸留水及び1規定塩酸水を加えトルエン：酢酸エチル=1:2溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム〜クロロホルム：メタノール=15:1-10:1）にて精製し、3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup> -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド35.2mgを白色固体として得た。

#### (工程2)

工程1で得られた3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup> -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド35.2mgをクロロホルム 0.352mlに溶解させ室温攪拌下、トリフルオロ酢酸0.352mlを加え3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1-5:1）にて精製し標記化合物（化合物番号 10）10.0mgを白色固体として得た。

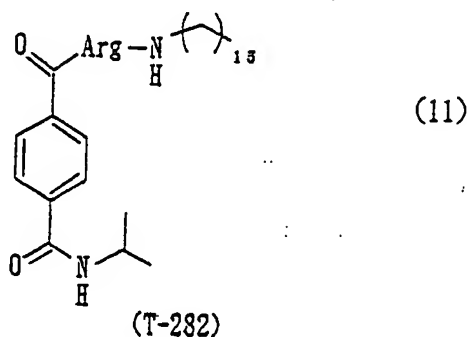
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 8.53(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.34(1H, dr, s), 8.32(1H, s), 7.99(2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, br, t), 7.54(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(1H, br, t), 7.30-6.80(3H, m), 4.48-4.40(1H, m), 4.12(1H, sept,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.12-3.05(4H, m), 1.82-1.29(32H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.18(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

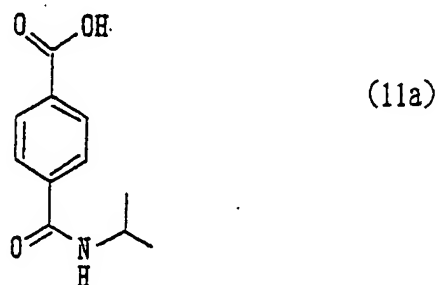
MS  $m/z$  (FAB): 587 ( $\text{MH}^+$ )

【実施例 11】

4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 11) (式(11)) の製法



(1) 4-(イソプロピルカルバモイル)-安息香酸 (式(11a)) の合成



(工程 1)

モノメチルテレフタレート 571.1mg を DMF 11.42ml に溶解させ、室温攪拌下 WSCI 塩酸塩 1.125g, HOBt 0.857g, 2-アミノプロパン 0.326ml を順次加え、同温度にてさらに 3 時間攪拌する。反応液に 1 規定塩酸水を加



エトルエン：酢酸エチル=1:2 溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1.5:1）にて精製し、メチル-（4-イソプロピルカルバモイル）ベンゾエート 592.4mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 8.08(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.80(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.99(1H, br, s), 4.29(1H, sept,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.94(3H, s), 1.29(6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB): 222 ( $\text{MH}^+$ )

(工程2)

工程1で得られたメチル-4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾエート 592.4mgをテトラヒドロフラン5.92ml、メタノール5.92mlに溶解させ、室温攪拌下1規定水酸化ナトリウム水溶液5.92mlを加え1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=4:1）にて精製し、標記化合物（式11a）534.0mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$ : 8.35(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.90(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.14-4.07(1H, m), 1.17(6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB): 208 ( $\text{MH}^+$ )

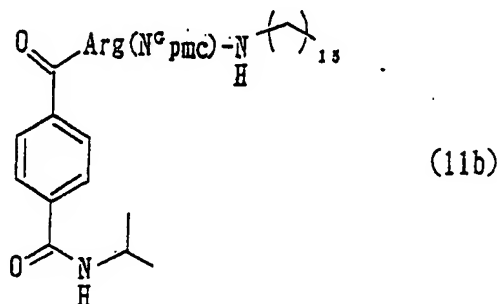
(2) 4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-アルギニン-*n*-ヘキサデシルアミド(化合物番号11)の合成

(工程1)

実施例9(2)で得られたフルオレニルメトキシカルボニル- $\text{N}^\alpha$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-*n*-ヘキサデシルアミド[Fmoc-Arg( $\text{N}^\alpha$  Pmc)-NH-*n*- $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ] 57.2mgをDMF 1.145mlに

溶解させ室温攪拌下ジエチルアミン 0.115mlを加え同温度にて0.25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し蒸留水を加え酢酸エチルにて分液抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮してN<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド[Arg(N<sup>o</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>]の粗生成物を薄黄色粘性固体として得た。

前記(1)で得られた4-(イソプロピルカルバモイル)-安息香酸13.4mgをDMF0.536mlに溶解させ、室温攪拌下WSCl塩酸塩24.8mg, HOBt17.5mgを加え1時間攪拌し、先に得たArg(N<sup>o</sup>Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>の粗生成物をDMF0.086mlに溶解させたものを加え、同温度にて2時間攪拌した。反応液に蒸留水及び1規定塩酸水を加えトルエン：酢酸エチル=1:2溶液にて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム〜クロロホルム：メタノール=10:1)にて精製し、4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(式11b)40.1mgを白色固体として得た。



## (工程2)

前記工程1で得られた4-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド40.1mgをクロロホルム 0.401mlに溶解させ室温攪拌した、トリフルオロ酢酸0.401mlを加え3.5時間攪拌した。反応液を

減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10:1～5:1）にて精製し標記化合物 36.4mgを薄黄色固体として得た。

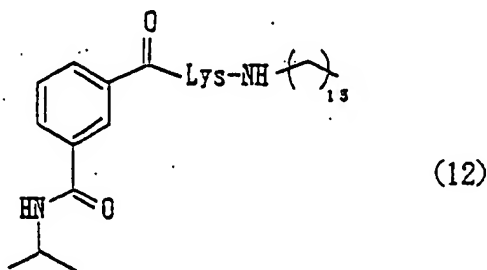
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 8.53(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.96(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.92(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.50(1H, br, t), 7.30-6.80(3H, m), 4.48-4.40(1H, m), 4.12(1H, sept,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.12-3.05(4H, m), 1.82-1.29(33H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.22(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB): 587 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 12】

3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 12）(式(12)) の製法



(1)  $N^{\alpha}$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド [Fmoc-Lys(Boc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>] の合成

Fmoc-Lys(Boc)-OH 585mgをDMF 12mlに溶解し、WSCl塩酸塩 720mg、HO Bt 510mg、n-ヘキサデシルアミン450mg を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20:1）にて精製し、標記化合物 792mgを白色固体として得た。

(2) 3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミドの製法

Fmoc-Lys(Boc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>: 45.5mgをDMF1mlに溶解し、ジエチルアミン 0.1mlを加え、室温で15分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗生成物をDMF0.6mlに溶解し、WSCl塩酸塩25mg、DMAP16mg、実施例2の(1)で得られた 3-イソプロピルカルバモイル-安息香酸15mgを加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) にて精製し、標記化合物31.1mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 8.44(1H, d, J=7.5Hz), 8.32(1H, d, J=8.0Hz), 8.30(1H, s), 7.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, brt), 7.53(1H, dd, J=8.0Hz), 6.73(1H, brt), 4.43-4.37(1H, m), 4.15-4.08(1H, m), 3.11-2.98(2H, m), 2.93-2.87(2H, m), 1.75-1.68(2H, m), 1.42-1.16(38H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB): 659 (MH<sup>+</sup>)

(3) 3-(イソプロピルカルバモイル)-ベンゾイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド (式12) の合成

3-(イソプロピルカルバモイル) ベンゾイル- $\epsilon$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド26.4mgをクロロホルム 0.3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.3mlを加え、室温で45分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) にて精製し、標記化合物28.1mg (式12) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

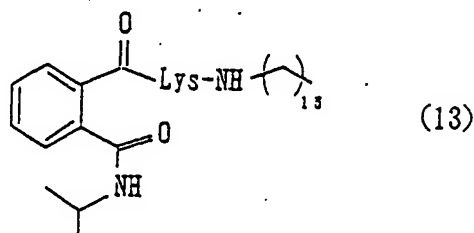
$\delta$ : 8.50(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, d, J=6.5Hz), 8.32(1H, s), 8.00(1H, d

, J=8.0Hz), 7.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, t), 7.63(2H, brs), 4.47-4.39(1H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.09-3.03(2H, m), 2.82-2.73(2H, m), 1.81-1.70(2H, m), 1.45-1.16(36H, m), 0.85(3H, t, J=7.5Hz)

MS m/z (FAB):559 (MH<sup>+</sup>)

### 【実施例13】

2-(イソプロピルカルバモイル) ベンゾイル-L-リシン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 13)(式(13)) の製法



実施例12の(1) で得られたFmoc-Lys(Boc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>, 41mgをDMF0.8 mlに溶解し、ジエチルアミン0.08mlを加え、室温で25分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をDMF0.3mlに溶解し、WSCl塩酸塩23mg、DMAP15mg、実施例1の(1) で得られた2-イソプロピルカルバモイル安息香酸14mgを加え、室温で20時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた粗生成物をクロロホルム 0.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物 (式13) 33.1mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

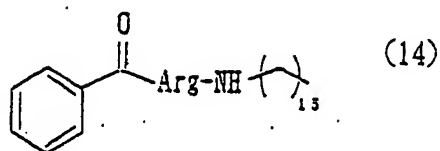
δ: 8.47(1H, d, J=7.5Hz), 8.40(1H, d, J=7.5Hz), 8.04(1H, t, J=5.5Hz), 7.71(2H, brs), 7.58-7.40(4H, m), 4.26-4.21(1H, m), 4.07-4.00(1H, m), 3.14-3.07(2H, m), 2.87-2.73(2H, m), 1.96-1.88(1H, m), 1.65-1.35(4H, m), 1.28(28H, brs), 1.15(3H, d, J=6.5Hz), 1.14(3H, d, J=6.5Hz), 0.86(

3H, t, J=7.5Hz)

MS m/z (FAB); 559 (MH<sup>+</sup>)

【実施例 14】

ベンゾイル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(化合物番号 14)(式(14))の製法



N<sup>ε</sup>-ベンゾイル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミドの合成

実施例 9 の(3) 工程1 で得られた Arg(N<sup>ε</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>; 15.7mg をピリジン 0.3 ml に溶解し、ベンゾイルクロリド 3.3 μl を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物 12.5mg を無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 8.34(1H, d, J=7.5Hz), 7.89(2H, d, J=7.0Hz), 7.61(2H, t, J=7.0Hz), 7.58-7.45(3H, m), 6.80-6.30(3H, br), 4.42-4.35(1H, m), 3.10-3.00(4H, m), 2.56(2H, t, J=7.0Hz), 2.46(6H, 2s), 2.01(3H, s), 1.76(2H, t, J=7.0Hz), 1.73-1.13(38H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB); 767 (MH<sup>+</sup>)

Bz-Arg(N<sup>ε</sup> Pmc)-NH-n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>; 10.0mg をクロロホルム 0.1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物 7.6 mg を無色シロップ

ブとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 8.40(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.97-7.89(3H, m), 7.60(1H, brt), 7.54(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.46(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.40-6.80(3H, br), 4.45-4.37(1H, m), 3.17-3.04(4H, m), 1.88-1.20(32H, m), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

MS  $m/z$  (FAB); 502( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 15】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ドデシルアミド (化合物番号 15)(式(15)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N $^{\alpha}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ドデシルアミド (Ac-Leu-Arg(Pmc)- $\text{NHC}_{12}\text{H}_{25}$ ) の合成

n-ドデシルアミン124.4mg, HOBt 90.7mg, Ac-Leu-Arg (pmc) 200mgをクロロホルム 2mlに溶解し、0℃に冷却した。そこへWSCl塩酸塩 128.7mgをクロロホルム 1.2mlに溶解したものを加え、2℃にて終夜放置した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=15:1) にて精製し、標記化合物 250.7mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

7.97(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.18(1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.78-6.21(3H, br), 4.24(1H, dt,  $J=7.5, 8.0\text{Hz}$ ), 4.16-4.13(1H, m), 3.08-2.94(4H, m), 2.59(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.78(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.68-1.51(1H, m), 1.49-1.15(32H, m), 0.88-0.

82(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 763 ( $MH^+$ )

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-トリデシルアミドの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 100mgをクロロホルム 1mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 8:1) にて精製し、標記化合物 50.3mg を無色シロップとして得た。

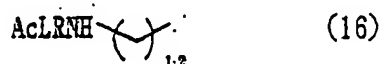
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

8.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, t, J=5.5Hz), 7.48(1H, t, J=5.5Hz), 7.38-6.51(3H, br), 4.26-4.19(3H, m), 4.18-4.11(1H, m), 3.12-2.94(4H, m), 1.84(3H, s), 1.71-1.15(25H, m), 1.10(2H, t, J=7.0Hz), 0.90-0.83(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 497 ( $MH^+$ )

#### 【実施例 16】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-トリデシルアミド (化合物番号 16)(式(16)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-トリデシルアミド (Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>13</sub>H<sub>27</sub>) の合成

n-トリデシルアミン 133.8mg, HOBt 90.7mg, Ac-Leu-Arg(Pmc) 200mg をクロロホルム 2ml に溶解し、0℃に冷却した。そこへWSCl塩酸塩 128.7mg をクロロホルム 1.2ml に溶解したものを加え、2℃にて終夜放置した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロ



マトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15:1）にて精製し、標記化合物 255mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, br t), 7.11-6.22(3H, br), 4.24(1H, m), 4.19-4.10(1H, m), 3.09-2.92(4H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.5Hz), 1.68-1.52(2H, m), 1.51-1.09(33H, m), 0.88-0.82(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 777 ( $MH^+$ )

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン- $\alpha$ -トリデシルアミドの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 150mgをクロロホルム 1.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、標記化合物11.5mgを無色シロップとして得た。

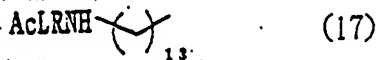
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.00(1H, d, J=7.0Hz), 7.94(1H, d, J=7.5Hz), 7.56(1H, t, J=5.5Hz), 7.50  
(1H, brt), 7.41-6.52(3H, br), 4.29-4.21(1H, m), 4.20-4.11(1H, m), 3.  
11-2.98(4H, m), 1.84(3H, s), 1.71-1.11(29H, m), 0.88-0.83(9H, m)

MS m/z (FAB); 511 (MH<sup>+</sup>)

### 【实施例 17】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-テトラデシルアミド (化合物番号 17) (式1(17))の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-テトラデシルアミド(Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>14</sub>H<sub>29</sub>)の合成

n-テトラデシルアミン 143.3mg, HOBt 90.7mg, Ac-Leu-Arg(Pmc) 200mgをクロロホルム 2mlに溶解し、0℃に冷却した。そこへWSCl塩酸塩 128.7mgをクロロホルム 1.2mlに溶解したものを加え、2℃にて2日間放置した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15:1）にて精製し、標記化合物 256.5mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, brt), 6.95-6.20(3H, br), 4.24-4.22(1H, m), 3.09-2.95(4H, m), 2.86(2H, t, J=7.0Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.0Hz), 1.68-1.51(2H, m), 1.50-1.02(36H, m), 0.88-0.82(9H, m)

MS m/z (FAB); 791 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-テトラデシルアミドの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>14</sub>H<sub>29</sub> 150mgをクロロホルム 1.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=8:1）にて精製し、標記化合物 6.7mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, t, J=5.5Hz), 7.45(1H, brt), 7.38-6.47(3H, br), 4.26-4.24(1H, m), 4.23-4.18(1H, m), 3.09-3.01(4H, m), 1.84(3H, s), 1.72-1.10(31H, m), 0.90-0.83(9H, m)

MS m/z (FAB); 526 (MH<sup>+</sup>)

#### 【実施例 18】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド（化合物番号 18）(式1(18))の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

n-ヘキサデシルアミン 143.3mg, HOBt 90.7mg, Ac-Leu-Arg(Pmc) 200mgをクロロホルム 2mlに溶解し、0℃に冷却した。そこへWSCI塩酸塩 128.7mgをクロロホルム 1.2mlに溶解したものを加え、2℃にて2日間放置した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)にて精製し、標記化合物 272.9mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, brt), 6.94-6.19(3H, br), 4.24(1H, dt, J=8.0, 7.5Hz), 4.18-4.10(1H, m), 3.05-2.94(4H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.64-1.51(2H, m), 1.50-1.07(39H, m), 0.88-0.82(9H, m)

MS m/z (FAB); 819 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミドの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 150mgをクロロホルム 1.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=8:1)にて精製し、標記化合物29.8mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.00(1H, d, J=7.5Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, brt), 7.45(1H, br

t), 7.41-6.59(3H, br), 4.29-4.11(2H, m), 3.16-2.98(4H, m), 1.84(3H, s), 1.73-1.14(35H, m), 0.88-0.83(9H, m)

MS m/z (FAB); 553 (MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 19】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンステアリルアミド (化合物番号 19)  
(式(19)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニンステアリルアミド (Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>17</sub>H<sub>37</sub>) の合成

ステアリルアミン 181mg, HOBt 90.7mg, Ac-Leu-Arg(Pmc) 200mgをクロロホルム 2mlに溶解し、0℃に冷却した。そこへWSCI塩酸塩 128.7mgをクロロホルム 1.2mlに溶解したものを加え、2℃にて終夜放置した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=15:1) にて精製し、標記化合物 284.1mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.72(1H, brt), 7.12-6.20(3H, br), 4.24(1H, dt, J=8.0, 7.5Hz), 4.18-4.09(1H, m), 3.07-2.92(4H, m), 2.59(2H, t, J=7.0Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.0Hz), 1.68-1.51(2H, m), 1.50-1.08(43H, m), 0.88-0.82(9H, m)

MS m/z (FAB); 848 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンステアリルアミドの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>17</sub>H<sub>37</sub> 150mgをクロロホルム 1.5mlに溶解し、ト

リフルオロ酢酸 1.5mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15:1）にて精製し、標記化合物15.8mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.01(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.76(1H, brt), 7.53(1H, brt), 7.43-6.55(3H, br), 4.28-4.11(2H, m), 3.13-2.96(4H, m), 1.84(3H, s), 1.72-1.08(37H, m), 0.88-0.83(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 581 ( $\text{MH}^+$ )

#### 【実施例 20】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンノナデシルエステル（化合物番号 20）(式(20)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>ω</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニンノナデシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>19</sub>H<sub>39</sub>) の合成

1-ノナデカノール 300mgをクロロホルム 6mlに溶解し、トリエチルアミン 294 $\mu$ l、メタンスルホニルクロリド 163 $\mu$ lを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>の粗生成物を得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)200mgをメタノール 4mlおよび水 0.4mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH 7に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF2mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>の粗生成物をDMF4mlに溶解したものを加え、室温にて10日間撹拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝5:1）にて精製し、標記化合物16.8mgを無色シロップとして得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.26(1H, d, J=7.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 6.80-6.30(3H, br), 4.33-4.29(1H, m), 4.20-4.10(1H, m), 4.05-3.91(2H, m), 3.03-3.02(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.0Hz), 1.68-1.40(47H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS m/z (FAB): 862 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンノナデシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>19</sub>H<sub>39</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>19</sub>H<sub>39</sub> 157.7mgをクロロホルム 1.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10:1）にて精製し、標記化合物（式(20)）57.7mgを白色固体として得た。

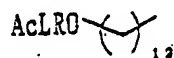
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.31(1H, d, J=7.5Hz), 7.98(1H, d, J=7.5Hz), 7.56(1H, brt), 7.40-6.88(3H, br), 4.31-4.28(1H, m), 4.23-4.14(1H, m), 4.05-3.96(2H, m), 3.14-3.02(2H, m), 1.82(3H, s), 1.81-1.68(1H, m), 1.64-1.38(8H, m), 1.32-1.18(32H, m), 0.89-0.83(9H, m)

MS m/z (FAB): 596 (MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 2 1】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンエイコシルエステル（化合物番号 2 1）（式(21)）の製法



(21)

(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-ス

ルホニル-L-アルギニンエイコシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>20</sub>H<sub>41</sub>)  
の合成

1-エイコサノール 300mgをクロロホルム 3mlに溶解し、トリエチルアミン 280 $\mu$ l、メタンスルホニルクロリド 156 $\mu$ lを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>の粗生成物を得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)150mgをメタノール 3mlおよび水 0.3mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH 7に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧濃縮して得た残渣をDMF1.5mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>の粗生成物をDMF4mlに溶解したものを加え、室温にて7日間、40℃にて6日間撹拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=60:1)にて精製し、標記化合物 126.5mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

8.26(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 6.76-6.29(3H, br), 4.33-4.29(1H, m), 4.18-4.11(1H, m), 4.01-3.89(2H, m), 3.08-2.99(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.0Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.0Hz), 1.71-1.14(49H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS m/z (FAB); 876 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンエイコシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>20</sub>H<sub>41</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>20</sub>H<sub>41</sub>125mgをクロロホルム 1.2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.2mlを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物41.9mgを白色固体として

得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.31(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.56(1H, brt), 7.42-6.65(3H, br), 4.31(1H, dt,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 4.24-4.16(1H, m), 4.05-3.96(2H, m), 3.15-3.03(2H, m), 1.83(3H, s), 1.79-1.71(1H, m), 1.68-1.46(4H, m), 1.42(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.32-1.16(36H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 610 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 2 2】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンドコシルエステル (化合物番号 22) (式(22)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル- $\text{N}^{\alpha}$ -2, 2, 5, 7, 8- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L-アルギニンドコシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)- $\text{OC}_{22}\text{H}_{43}$ ) の合成

1-ドコサノール 300mgをクロロホルム 6mlに溶解し、トリエチルアミン 256 $\mu\text{l}$ 、メタンスルホニルクロリド 142 $\mu\text{l}$  を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して $\text{MsO}-\text{C}_{22}\text{H}_{43}$ の粗生成物を得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)200mgをメタノール 4mlおよび水 0.4mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH 7に調整し、減圧濃縮した。DMF により共沸し、減圧濃縮して得た残渣をDMF2mlに溶解し、先に得た $\text{MsO}-\text{C}_{22}\text{H}_{43}$ の粗生成物をDMF5.6mlとクロロホルム 5.6mlとの混液に溶解したものを加え、室温にて 1日間、40 $^{\circ}\text{C}$ にて 6日間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2 で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム: メタノール=5:1) にて精製



し、標記化合物 130mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.26(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.75-6.28(3H, br), 4.38-4.28(1H, m), 4.18-4.09(1H, m), 3.99-3.89(2H, m), 3.08-2.99(2H, m), 2.58(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.77(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.72-1.18(53H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 904 ( $\text{MH}^+$ )

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンドコシルエステル(Ac-Leu-Arg- $\text{OC}_{22}\text{H}_{43}$ )の合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)- $\text{OC}_{22}\text{H}_{43}$  123.6mgをクロロホルム 1.2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.2mlを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物53.0mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.31(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(1H, brt), 7.42-6.68(3H, br), 4.32-4.28(1H, m), 4.24-4.18(1H, m), 4.02-3.92(2H, m), 3.11-3.06(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.71(1H, m), 1.68-1.38(8H, m), 1.32-1.14(38H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 638 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 23】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンヘキサコシルエステル(化合物番号 23)(式(23))の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N $^{\alpha}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニンヘキサコシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)- $\text{OC}_{23}\text{H}_{47}$ )

## 3) の合成

1-ヘキサコサノール 247mgをクロロホルム 5mlに溶解し、トリエチルアミン 180 $\mu$ l、メタンスルホニルクロリド 100 $\mu$ lを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>26</sub>H<sub>53</sub>の粗生成物を得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)200mgをメタノール 4mlおよび水 0.4mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH 7に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF2mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>26</sub>H<sub>53</sub>の粗生成物をDMF9mlとクロロホルム 9mlとの混液に溶解したものを加え、40℃にて7日間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物 166.1mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

8.26(1H, d, J=7.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.11-6.26(3H, br), 4.37-4.29(1H, m), 4.20-4.10(1H, m), 4.03-3.89(2H, m), 3.09-2.99(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.0Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.72-1.08(61H, m), 0.89-0.84(9H, m)

MS m/z (FAB); 960 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニンヘキサコシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>26</sub>H<sub>53</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>26</sub>H<sub>53</sub> 162.2mgをクロロホルム 1.6mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 1.6mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製し、標記化合物95.6mgを白色固体として得た。

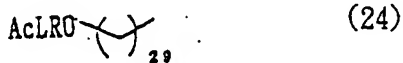
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.31(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.57(1H, brt), 7.48-6.64(3H, br), 4.35-4.30(1H, m), 4.22-4.21(1H, m), 4.08-3.95(2H, m), 3.14-3.05(2H, m), 1.82(3H, s), 1.81-1.71(1H, m), 1.68-1.39(8H, m), 1.36-1.17(44H, m), 1.06(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 0.89-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 694 ( $\text{MH}^+$ )

#### 【実施例 24】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニントリアコンチルエステル (化合物番号 24)(式(24)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル- $\text{N}^\alpha$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニントリアコンチルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-O- $\text{C}_{30}\text{H}_{61}$ ) の合成

1-トリアコンタノール 400mgをクロロホルム 8mlに溶解し、トリエチルアミン 254 $\mu\text{l}$ 、メタンスルホニルクロリド 141 $\mu\text{l}$ を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して $\text{MsO}-\text{C}_{30}\text{H}_{61}$ の粗生成物を得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)200mgをメタノール 4mlおよび水 0.4mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH 7に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF2mlに溶解し、先に得た $\text{MsO}-\text{C}_{30}\text{H}_{61}$ の粗生成物をDMF 12mlとクロロホルム12mlとの混液に溶解したものを加え、40 $^\circ\text{C}$ にて8日間撹拌した。反応液に水を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム：メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物 230.5

mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.26(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.37-4.29(1H, m), 4.18-4.09(1H, m), 3.99-3.91(2H, m), 3.08-3.00(2H, m), 2.61-2.56(2H, m), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.62-1.18(69H, m), 0.88-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 1016( $\text{MH}^+$ )

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニントリアコンチルエステル(Ac-Leu-Arg- $\text{OC}_{30}\text{H}_{61}$ )の合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)- $\text{OC}_{30}\text{H}_{61}$  223.6mgをクロロホルム 2.2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 2.2mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物91.1mgを白色固体として得た。

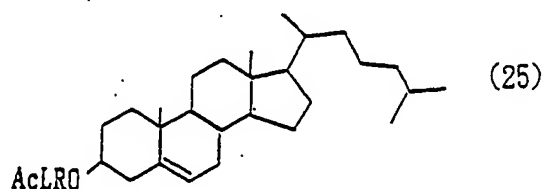
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.31(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54(1H, brt), 7.35-6.61(3H, br), 4.38-4.28(1H, m), 4.26-4.18(1H, m), 4.02-3.95(2H, m), 3.48-3.39(2H, m), 3.12-3.08(2H, m), 1.82(3H, s), 1.79-1.69(1H, m), 1.68-1.38(8H, m); 1.32-1.12(50H, m), 1.06(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 0.89-0.84(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 750 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 25】

アセチル-L-ロイシル-アルギニンコレステリルエステル(化合物番号 25)(式(25))の製法



## (1) アセチル-ロイシル-アルギニンコレステリルエステルの合成

コレステロール 200mgをDMF2mlに溶解し、Ac-Leu-Arg(Pmc) 616.3mg, DMAP252.8mg, WSCI塩酸塩 346.6mgをDMF4mlに溶解したものを加え、室温にて24時間、40℃にて3日間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、標記化合物の粗生成物 247.7mgを白色固体として得た。このものをクロロホルム 2.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 2.5mlを加え、室温にて終夜放置した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製し、標記化合物19.7mgを白色固体として得た。

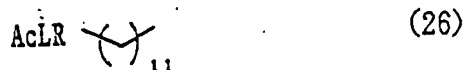
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.31(1H, m), 7.97(1H, m), 7.50(1H, brt), 7.38-6.62(3H, br), 5.36-5.30(1H, m), 4.49-4.41(1H, m), 4.38-4.26(1H, m), 4.18-4.08(1H, m), 3.15-3.02(2H, m), 2.29-2.12(2H, m), 2.02-1.88(3H, m), 1.87-0.74(51H, m), 0.65(3H, s)

MS  $m/z$  (FAB): 698 ( $\text{MH}^+$ )

## 【実施例 26】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ドデシルエステル（化合物番号 26）(式(26)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ドデシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>) の合成

n-ドデシルアルコール50mgを塩化メチレン1.5 mlに溶解し、トリエチルアミン75 $\mu$ l、メタンスルホニルクロリド42 $\mu$ lを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロ

ホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>の粗生成物を得た。一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)80mg をメタノール1.6 ml及び水0.16mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH8 に調整し、減圧濃縮した。DMF により共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF0.8mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>の粗生成物を加え、室温で6日間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/ 酢酸エチル=1/2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ メタノール=15/1)にて精製し、標記化合物32.8mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.26(1H, d, J=8.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 6.80-6.30(3H, br), 4.33(1H, dt, J=9.0Hz, 9.0Hz), 4.20-4.12(1H, m), 4.03-3.94(2H, m), 3.03-3.00(2H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.82(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.5Hz), 1.74-1.19(27H, m), 0.91-0.80(9H, m)

MS m/z(FAB); 764(MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロシール-L-アルギニン-n-ドデシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg-(Pmc)-OC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>27.3 mgをクロロホルム0.3 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.5 mlを加え、室温で3時間攪拌した、反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物15.0mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.31(1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz), 7.71 (1H, brt), 7.60-6.85(3H, br), 4.31(1H, dt, J=8.0Hz, 8.0Hz), 4.25-4.18(1H, m), 4.05-3.96(2H, m), 3.13-3.03(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.71(1H, m), 1.67-1.38(8H, m), 1.32-1.19(18H, m), 0.91-0.83(9H, m)

MS m/z(FAB): 498(MH<sup>+</sup>)

【実施例 27】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-テトラデシルエステル (化合物番号 27)(式製(27)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-テトラデシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>14</sub>H<sub>29</sub>) の合成

n-テトラデシルアルコール50mgを塩化メチレン1.5 mlに溶解し、トリエチルアミン75μl、メタンスルホニルクロリド42μlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>の粗生成物を得た。一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)80mgをメタノール1.6 ml及び水0.16mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH8に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF0.8mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>の粗生成物を加え、室温で7日間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼン/酢酸エチル=1/2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15:1)にて精製し、標記化合物47.2mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.27(1H, d, J=7.5Hz), 7.93(1H, d), 7.10-6.30(3H, br), 4.36-4.30(1H, m), 4.20-4.13(1H, m), 4.04-3.93(2H, m), 3.09-3.00(2H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.48(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.82(3H, s), 1.81-1.20(37H, m), 0.91-0.81(9H, m)

MS m/z(FAB): 792(MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-テトラデシルエステル(Ac-L-  
eu-Arg-OC<sub>14</sub>H<sub>29</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg-(Pmc)-OC<sub>14</sub>H<sub>29</sub> 39.2mgをクロロホルム0.4 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.8 mlを加え、室温で5時間攪拌した、反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=5/1）にて精製し、標記化合物21.3mgを無色シロップして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.32(1H, d, J=7.0Hz), 7.98 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, brt), 7.45-6.70(3H, br), 4.30(1H, dt, J=8.0Hz, 8.0Hz), 4.23-4.18(1H, m), 4.06-3.97(2H, m), 3.13-3.06(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.70(1H, m), 1.68-1.40 (8H, m), 1.31-1.18(22H, m), 0.90-0.82(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 526(MH<sup>+</sup>)

### 【实施例 28】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルエステル（化合物番号 28）(式(28)) の製法



(1) アセチル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルエステル(Ac-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

n-ヘキサデシルアルコール50mgを塩化メチレン 1.5mlに溶解し、トリエチルアミン75 $\mu$ l、メタンスルホンクロリド42 $\mu$ lを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してMsO-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>の粗生成物を得た。一方、Ac-Leu-Arg(Pmc)80mgをメタノール1.6 ml及び水0.16mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH8



に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF 0.8mlに溶解し、先に得たMsO-C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>の粗生成物を加え、室温で7日間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15:1）にて精製し、標記化合物34.1mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.26(1H, d, J=7.5Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.00-6.30(3H, br), 4.33(1H, dt, J=6.0Hz), 4.21-4.12(1H, m), 4.03-3.94(2H, m), 3.09-3.00(2H, m), 2.60(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.5Hz), 1.74-1.18(41H, m), 0.9-0.80(9H, m)

MS m/z(FAB); 820(MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg-(Pmc)-OC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 32.9mg をクロロホルム 0.3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.7mlを加え、室温で5時間攪拌した、反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物12.3mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=8.0Hz), 7.57 (1H, brt), 7.45-6.70(3H, br), 4.31(1H, dt, J=8.0Hz, 8.0Hz), 4.26-4.20(1H, m), 4.08-3.97(2H, m), 3.14-3.08(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.70(1H, m), 1.67-1.38 (8H, m), 1.32-1.17(26H, m), 0.90-0.82(9H, m)

MS m/z(FAB); 554(MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 29】

アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル（化合

物番号 29)(式(29)) の製法



(1) メタンスルホニルオキシ-n-オクタデカン( $\text{MsO}-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ )の合成

オクタデシルアルコール5.22g を塩化メチレン 157mlに溶解し、トリエチルアミン5.38ml、メタンスルホニルクロリド2.24mlを加え、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）にて精製し、標記化合物6.33g を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(60MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.50-4.40(2H, m), 3.02(3H, s), 1.60-0.80(35H, m),

(2) アセチル-L-ロイシル- $\text{N}^\alpha$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル( $\text{Ac-Leu-Arg(Pmc)}-\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ )の合成  $\text{Ac-Leu-Arg(Pmc)}$  500mgをメタノール10ml及び水1mlに溶解し、20%炭酸セシウム水溶液でpH8 に調整し、減圧濃縮した。DMFにより共沸し、減圧乾燥して得た残渣をDMF5mlに溶解し、 $\text{MsO}-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$  0.88gを加え、室温で7日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15:1）にて精製し、標記化合物 453mgを無色シロップして得た。

$^1\text{H}$ NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

8.26(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.00-6.40(3H, br), 4.33(1H, dt,  $J=9.0\text{Hz}$ , 9.0Hz), 4.20-4.10(1H, m), 4.05-3.93(2H, m), 3.06-3.00(2H, m), 2.58(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.82(3H, s), 1.77(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.74-1.19(45H, m), 0.91-0.80(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 848(MH<sup>+</sup>)

(3) アセチル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Leu-Arg-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Ac-Leu-Arg-(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 453mgをクロロホルム 4.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 4.5mlを加え、室温で1.5 時間攪拌した、反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物 330mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.32(1H, d, J=7.0Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45(1H, brt), 7.35 -6.60(3H, br), 4.32(1H, dt, J=8.0Hz, 7.5Hz), 4.26-4.18(1H, m), 4.05-3.96(2H, m), 3.11-3.05(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.40(9H, m), 1.32-1.18(30H, m), 0.92-0.80(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 582(MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 30】

n-ドデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル(化合物番号 30)(式(30)の製法



(1) 9-フルオレニルメトキシカルボニル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Fmoc-Arg(Pmc)-OMe)の合成

Fmoc-Arg(Pmc)500mg THF10ml に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン 3.8ml を加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製し、標記化合物520mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.89(2H, d, J=7.5Hz), 7.77(1H, d, J=7.5Hz), 7.70(2H, dd, J=3.0Hz, 7.5Hz),  
7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.33(2H, t, J=7.5Hz), 6.90-6.30(3H, br), 4.33-4.20  
(3H, m), 4.05-

3.96(1H, m), 3.61(3H, s), 3.06-2.98(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.5Hz), 2.48(3H,  
s), 2.47(3H, s), 2.02(3H, s), 1.76(2H, t, J=6.5Hz), 1.76-1.32(4H, m), 1.25  
(6H, 2s)

MSm/z(FAB): 677 (MH<sup>+</sup>)

(2) 9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-  
-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニンメチルエステル  
(Fmoc-Leu-Arg(Pmc)-OMe) の合成

Fmoc-Arg(Pmc)-OMe 469mg を DMF 9.4ml に溶解し、ジエチルアミン 0.94ml  
を加え、室温で25分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を DM  
F 6.3ml に溶解し、WSCl 塩酸塩 266mg、HOBt 187mg、Fmoc-Leu 490mg を加  
え、室温で22時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽  
出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生  
成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノー  
ル=20:1）にて精製し、標記化合物 544mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.23(1H, d, J=7.5Hz), 7.88(2H, d, J=7.5Hz), 7.72(2H, dd, J=4.5Hz, 7.5Hz),  
7.45(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.31(2H, t, J=7.5Hz), 7.10-6.  
25(4H, br), 4.35-4.17(3H, m), 4.12-4.07(1H, m), 3.59(3H, s), 3.08-2.98(2  
H, m), 2.56(2H, t, J=7.0Hz), 2.47(6H, 2s), 2.02(3H, s), 1.75(2H, t, J=6.5Hz  
) , 1.75-1.36(8H, m), 1.24(6H, 2s), 0.92-0.82(6H, m)

MS m/z(FAB): 790 (MH<sup>+</sup>)

(3) n-ドデカノイル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロ  
マン-6-スルホニル-L-アルギニンメチルエステル(C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>-(C=O)-Leu-  
Arg(Pmc)-OMe) の合成

Fmoc-Leu-Arg(Pmc)-OMe 50mg を DMF 3ml に溶解し、ジエチルアミン 0.3ml を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を塩化メチレン 1ml に溶解し、トリエチルアミン 17 $\mu$ l、ドデカノイルクロリド 22 $\mu$ l を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20:1）にて精製し、標記化合物 32.5mg を無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.21(1H, d, J=7.5Hz), 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.80-6.30(3H, br), 4.33(1H, d, J=7.5Hz, 8.0Hz), 4.20-4.13(1H, m), 3.58(3H, s), 3.07-3.00(2H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.15-2.00(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.72-1.36(9H, m), 1.30-1.17(22H, m), 0.90-0.80(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 750 (MH $^+$ )

(4) n-ドデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル ( $\text{C}_{11}\text{H}_{23}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}-\text{OMe}$ ) の合成

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}(\text{Pmc})-\text{OMe}$  28.3mg をクロロホルム 0.3ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.3ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物 12.4mg を無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

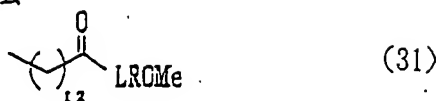
8.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.90(1H, d, J=7.5Hz), 7.55(1H, brt), 7.50-6.70(3H, br), 4.37-4.30(1H, m), 4.27-4.10(1H, m), 3.61(3H, s), 3.12-3.06(2H, m), 2.18-2.02(2H, m), 1.80-1.39(9H, m), 1.32-1.17(16H, m), 0.92-0.81(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 484 (MH $^+$ )

### 【実施例 31】

n-テトラデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル（化合

物番号 31)(式(31)) の製法



(1) n-テトラデカノイル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルク  
ロマン-6-スルホニル-L-アルギニンメチルエステル(C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>-(C=O)-Leu-Arg(Pmc)-OMe) の合成

実施例30の方法で合成したFmoc-Leu-Arg(Pmc)-OMe50mg をDMF3mlに溶解し、ジエチルアミン0.3ml を加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を塩化メチレン1ml に溶解し、トリエチルアミン17μl、テトラデカノイルクロリド26μl を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン=2:1）にて精製し、標記化合物23.2mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.21(1H, d, J=7.5Hz), 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-6.30(3H, br), 4.33(1H, dt, J=7.5Hz, 8.0Hz), 4.21-4.14(1H, m), 3.58(3H, s), 3.06-2.99(2H, m), 2.59(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.16-2.00(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.73-1.40(9H, m), 1.32-1.19(26H, m), 0.90-0.80(9H, m)

MS m/z(FAB); 778 (MH<sup>+</sup>)

(2) n-テトラデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル(C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>-(C=O)-Leu-Arg-OMe)の合成

C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>-(C=O)-Leu-Arg(Pmc)OMe 19mg をクロロホルム0.2ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物14.8mgを無色シロップとして得た。

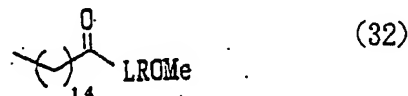
$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.27(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35(1H, brt), 7.50-6.70(3H, br), 4.32(1H, dt,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 4.27-4.22(1H, m), 3.61(3H, s), 3.13-3.07(2H, m), 2.16-2.02(2H, m), 1.80-1.40(9H, m), 1.32-1.18(20H, m), 0.91-0.82(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 512 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 3 2】

$n$ -ヘキサデカノイル- $L$ -ロイシル- $L$ -アルギニンメチルエステル (化合物番号 32)(式(32)) の製法



(1)  $n$ -ヘキサデカノイル- $L$ -ロイシル- $\text{N}^\alpha$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル- $L$ -アルギニンメチルエステル( $\text{C}_{15}\text{H}_{31}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu-Arg(Pmc)}-\text{OMe}$ ) の合成

実施例30の方法で合成したFmoc-Leu-Arg(Pmc)-OMe50mg をDMF3mlに溶解し、ジエチルアミン0.3ml を加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を塩化メチレン1ml に溶解し、トリエチルアミン17 $\mu$ l、ヘキサデカノイルクロリド29 $\mu$ l を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1) にて精製し、標記化合物34.2mgを白色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.21(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.90-6.30(3H, br), 4.33(1H, dt,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 4.21-4.15(1H, m), 3.58(3H, s), 3.06-2.99(2H, m), 2.59(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.17-2.00(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.75-1.38(9H, m), 1.32-1.15(30H, m), 0.91-0.81(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB):806 ( $MH^+$ )

(2) *n*-ヘキサデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル( $C_{15}H_{31}-(C=O)-Leu-Arg-OMe$ )の合成

$C_{15}H_{31}-(C=O)-Leu-Arg(Pmc)-OMe$  19mg をクロロホルム0.3ml に溶解し、トリフルオロ酢酸0.3ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、標記化合物11.3mgを無色シロップとして得た。

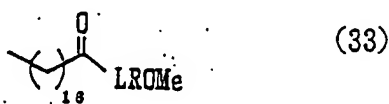
$^1H$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.27(1H, d,  $J=7.5$ Hz), 7.90(1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.53(1H, brt), 7.50-6.70(3H, br), 4.32-4.30(1H, dt,  $J=8.0$ Hz, 8.0Hz), 4.28-4.21(1H, m), 3.61(3H, s), 3.15-3.05(2H, m), 2.16-2.02(2H, m), 1.80-1.40(9H, m), 1.31-1.15(24H, m), 0.90-0.81(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB):540 ( $MH^+$ )

### 【実施例33】

*n*-オクタデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル(化合物番号33)(式(33))の製法



(1) *n*-オクタデカノイル-L-ロイシル-N $^{\epsilon}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニンメチルエステル( $C_{17}H_{33}-(C=O)-Leu-Arg(Pmc)-OMe$ )の合成

実施例30の方法で合成したFmoc-Leu-Arg(Pmc)-OMe 50mg をDMF 3ml に溶解し、ジエチルアミン0.3ml を加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物を塩化メチレン1ml に溶解し、トリエチルアミン17 $\mu$ l、ヘキサデカノイルクロリド40 $\mu$ l を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナト



リウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン=2:1）にて精製し、標記化合物32.3 mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.21(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.80-6.30(3H, br), 4.33(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 8.0Hz), 4.21-4.15(1H, m), 3.58(3H, s), 3.06-3.00(2H, m), 2.59(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.15-2.00(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.73-1.36(9H, m), 1.33-1.17(34H, m), 0.91-0.82(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB):834 (MH $^+$ )

(2)  $n$ -オクタデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル( $\text{C}_{17}\text{H}_{35}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}-\text{OMe}$ )の合成

$\text{C}_{17}\text{H}_{35}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}(\text{Pmc})-\text{OMe}$  28.1mgをクロロホルム0.3ml に溶解し、トリフルオロ酢酸0.3ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5:1）にて精製し、標記化合物11.0mgを無色シロップとして得た。

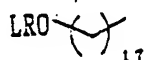
$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.27(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.60(1H, brt), 7.50-6.30(3H, br), 4.32(1H, dt,  $J=7.0\text{Hz}$ , 8.0Hz), 4.27-4.20(1H, m), 3.61(3H, s), 3.13-3.08(2H, m), 2.15-2.02(2H, m), 1.80-1.40(9H, m), 1.32-1.17(28H, m), 0.92-0.83(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB):568 (MH $^+$ )

#### 【実施例 3 4】

L-ロイシル-L-アルギニン- $n$ -オクタデシルエステル（化合物番号 34）（式(34)）の製法



(34)

(1) N-9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Fmoc-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

実施例30の方法で合成したArg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>83.1mgをDMF1.7mlに溶解し、WSCl塩酸塩46mg、HOBt32mg、Fmoc-Leu84.8mgを加え、室温で1時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）にて精製し、標記化合物154mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.22(1H, d, J=7.5Hz), 7.88(2H, d, J=7.5Hz), 7.72(2H, dd, J=3.5Hz, 7.5Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.31(2H, 2H, t, J=7.5Hz), 7.05-6.30(3H, br), 4.33-4.04(5H, m), 4.02-3.92(2H, m), 3.08-2.97(2H, m), 2.56(2H, t, J=6.5Hz), 2.46(6H, 2s), 2.01(3H, s), 1.75(2H, t, J=6.5Hz), 1.75-1.15(45H, m), 0.90-0.80(9H, m)

MS m/z(FAB):1028(MH<sup>+</sup>)

(2) L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Fmoc-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>123mgをDMF2.5mlに溶解し、ジエチルアミン0.25mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製し、標記化合物74.6mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.13(1H, d, J=7.5Hz), 6.80-6.30(3H, br), 4.23-4.17(1H, m), 4.02-3.96(2H, m), 3.20-3.15(1H, m), 3.08-2.99(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.78(2H, t, J=6.5Hz), 1.75-1.16(45H, m), 0.90-0.81(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 806 ( $MH^+$ )

(3) L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Leu-Arg- $OC_{18}H_{37}$ )の合成

Leu-Arg(Pmc)- $OC_{18}H_{37}$  5.5mg をクロロホルム 55  $\mu$ l に溶解し、トリフルオロ酢酸 55  $\mu$ l を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.5) にて精製し、標記化合物 5.1mg を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.70(1H, brd), 7.66(1H, brt), 7.50-6.70(3H, br), 4.32-4.27(1H, m), 4.08-4.00(2H, m), 3.67-3.59(1H, m), 3.13-3.08(2H, m), 1.82-1.18(39H, m), 0.93-0.82(9H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 540 ( $MH^+$ )

### 【実施例 35】

L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 35) (式(35))の製法



(35)

(1) N-9-スルオレニルメトキシカルボニル-L-ロイシル-N $^{\circ}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Fmoc-Leu-Arg(Pmc)- $NHC_{18}H_{37}$ )の合成

実施例30の方法で合成したArg(Pmc)- $NHC_{18}H_{37}$  233mg をDMF 4.7mlに溶解し、WSCl塩酸塩 135mg、HOBt 95mg、Fmoc-Leu 248mgを加え、室温で 1.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン:酢酸エチル=1:2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、標記化合物 356mgを白色固体とし

て得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

7.90-7.75(4H, m), 7.70(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.44-7.27(4H, m), 6.80-6.30(3H, br), 4.36-4.16(3H, m), 4.10-4.00(1H, m), 3.08-2.97(4H, m), 2.56(2H, m), 2.56(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.46(6H, 2s), 2.02(3H, s), 1.75(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.67-1.17(41H, m), 0.90-0.80(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB);999 (MH $^+$ )

(2) L-ロイシル- $\text{N}^G$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Leu-Arg(Pmc)- $\text{NHC}_{16}\text{H}_{33}$ )の合成

Fmoc-Leu-Arg(Pmc)- $\text{NHC}_{16}\text{H}_{33}$  225mgをDMF 4.5mlに溶解し、ジエチルアミン0.45mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物 171mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

7.98(1H, brd), 7.87(1H, brt), 6.80-6.28(3H, br), 4.33(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.23-4.18(1H, br), 4.08(2H, dt,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.05-2.98(4H, m), 2.59(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.78(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.75-1.18(41H, m), 0.90-0.81(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB);777 (MH $^+$ )

(3) L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Leu-Arg- $\text{NHC}_{16}\text{H}_{33}$ )の合成

Leu-Arg(Pmc)- $\text{NHC}_{16}\text{H}_{33}$  8.9mgをクロロホルム89 $\mu\text{l}$ に溶解し、トリフルオロ酢酸89 $\mu\text{l}$ を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.5)にて精製し、標記化合物 2.6mgを白色固

体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.26-8.15(1H, br), 7.96(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.52(1H, brt), 7.40-6.65(3H, br), 4.25(1H, br), 3.13-3.00(4H, m), 1.75-1.19(35H, m), 0.90-0.81(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB):511 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 36】

アセチル-L-グルタミル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル (化合物番号 36)(式(36)の製法



(1) N-9-フルオレニルメトキシカルボニル- $\gamma$ -tert-ブチル-L-グルタミル-L-ロイシル-N $^{\alpha}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Fmoc-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-OC $_{18}$ H $_{37}$ )の合成

Leu-Arg(Pmc)-OC $_{18}$ H $_{37}$ 50mgをDMF1mlに溶解し、WSCl塩酸塩24mg、HOBT 17mg、Fmoc-Glu(OtBu)53mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=30:1)にて精製し、標記化合物64mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.25(1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.90-7.82(3H, m), 7.71(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.32(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.10-6.30(3H, br), 4.36-3.91(8H, m), 3.08-2.99(2H, m), 2.57(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 2.20(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.02(3H, s), 1.90-1.17(56H, m), 0.90

-0.79(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 1213(MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル- $\gamma$ -tert-ブチル-L-グルタミル-L-ロイシル-N<sup>6</sup>-2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>) の合成

Fmoc-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 25.5mgをDMF 0.5mlに溶解し、ジエチルアミン0.05mlを加え、室温で20分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン 0.6mlに溶解し、無水酢酸 4 $\mu$ lを加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物21.4mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

8.16(1H, d, J=7.0Hz), 7.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 6.70-6.30(3H, br), 4.32-4.13(3H, m), 4.02-3.93(2H, m), 3.08-3.00(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, m), 2.20(2H, t, J=8.0Hz), 2.03(3H, s), 1.83(3H, s), 1.88-1.19(56H, m), 0.90-0.81(9H, m)

MS  $m/z$ (FAB); 1033(MH<sup>+</sup>)

(3) アセチル-L-グルタミル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Glu-Leu-Arg-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Ac-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 20.4mgをクロロホルム 0.2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.4mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.5)にて精製し、標記化合物15.7mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

12.09(1H, brs), 8.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=

8.5Hz), 7.59(1H, brt), 7.50-6.70(3H, br), 4.31(1H, dt, J=7.5Hz), 4.25-4.18(1H, m), 4.04-3.97(2H, m), 3.12-3.08(2H, m), 2.23(2H, t, J=8.0Hz), 1.85(3H, s), 1.79-1.40(9H, m), 1.31-1.19(32H, m), 0.90-0.80(9H, m)

MS m/z(FAB): 711 (MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 37】

アセチル-L-グルタミル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド (化合物番号 37)(式(37)) の製法



(1) アセチル-γ-tert-ブチル-L-グルタミル-L-ロイシル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(Ac-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 113mgをDMF 2.2mlに溶解し、WSCl塩酸塩54mg、HOBt 17mg、Fmoc-Glu(OtBu) 119mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をDMF 3.6mlに溶解し、ジエチルアミン0.36mlを加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン 3.6mlに溶解し、無水酢酸30μlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物78.3mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.02(1H, d, J=7.5Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.67(1H, t), 6.80-6.30(3H, br), 4.28-4.09(3H, m), 3.09-2.96(4H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.21(2H, t, J=8.0Hz), 2.03(3H, s), 1.8

3(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.73-1.18(52H, m), 0.90-0.80(9H, m)  
MS m/z(FAB);1004(MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L-グルタミル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシル  
アミド(Ac-Glu-Leu-Arg-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Ac-Glu(OtBu)-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>16</sub>H<sub>33</sub> 18.9mgをクロロホルム 0.2mlに  
溶解し、トリフルオロ酢酸 0.4mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応  
液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム:メタノール:水=7:3:0.5)にて精製し、標記化合物21  
.8mgを白色固体として得た。

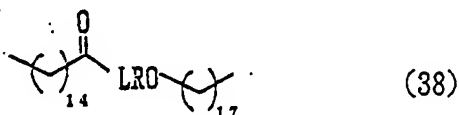
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12.09(1H, brs), 8.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.91(2H, 2d, J=7.5Hz), 7.74(1H,  
t), 7.49(1H, brt), 7.40-6.70(3H, br), 4.29-4.12(3H, m), 3.12-3.00(4  
H, m), 2.24(2H, t, J=8.0Hz), 1.85(3H, s), 1.74-1.18(37H, m), 0.90-0.8  
0(9H, m)

MSm/z(FAB);682 (MH<sup>+</sup>)

### 【実施例38】

n-ヘキサデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-オクタデシルエス  
テル(化合物番号 38)(式(38))の製法



(1) n-ヘキサデカノイル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルクロ  
マン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=  
O)-Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Leu-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 16.6mgを塩化メチレン0.33mlに溶解し、トリエ  
チルアミン 6μl、ヘキサデカノイルクロリド13μlを加え、室温で3  
時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を



無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20:1）にて精製し、標記化合物19mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.19(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.80-6.30(3H, br), 4.33(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.47(6H, 2s), 4.19-4.10(1H, m), 4.01-3.94(2H, m), 3.06-3.00(2H, m), 2.58(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.17(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.15-2.03(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.73-1.10(71H, m), 0.90-0.80(12H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 1044 ( $\text{MH}^+$ )

(2)  $n$ -ヘキサデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニン- $n$ -オクタデシルエステル( $\text{C}_{15}\text{H}_{31}-(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}-\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ )の合成

$\text{C}_{15}\text{H}_{31}(\text{C}=\text{O})-\text{Leu}-\text{Arg}(\text{Pmc})-\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$  15.6mgをクロロホルム 0.2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝5:1）にて精製し標記化合物 8.9mgを白色固体として得た。

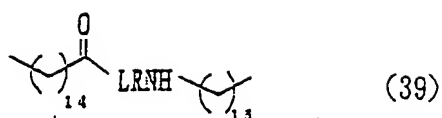
$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.26(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.44(1H, brt), 7.40-6.60(3H, br), 4.36-4.30(1H, m), 4.24-4.18(1H, m), 4.00(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.13-3.07(2H, m), 2.20-2.01(2H, m), 1.80-1.41(11H, m), 1.31-1.18(55H, m), 0.91-0.82(12H, m)

MS  $m/z$  (FAB); 778 ( $\text{MH}^+$ )

### 【実施例 39】

$n$ -ヘキサデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニン- $n$ -ヘキサデシルアミド（化合物番号 39）（式(39)）の製法



(1) n-ヘキサデカノイル-L-ロイシル-N<sup>ε</sup>-2,2,5,7,8-ペンタメチルク  
ロマン-6-スルホニル-L-アルギニン-n-ヘキサデシルアミド(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-  
(C=O)-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>15</sub>H<sub>33</sub>)の合成

Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>15</sub>H<sub>33</sub> 11.7mgを塩化メチレン0.23mlに溶解し、トリ  
エチルアミン 4μl、ヘキサデカノイルクロリド 9μlを加え、室温で  
3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層  
を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて  
精製し、標記化合物 6.3mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.94(1H, d, J=7.5Hz), 7.75-7.70(2H, m), 6.80-6.30(3H, br), 4.25-4.10  
(2H, m), 3.06-2.98(4H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.15-2  
.04(2H, m), 2.03(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.67-1.18(61H, m), 0.9  
0-0.80(12H, m)

MS m/z(FAB): 1015(MH<sup>+</sup>)

(2) n-ヘキサデカノイル-L-ロイシル-L-アルギニン-n-ヘキサデシル  
アミド(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=O)-Leu-Arg-NHC<sub>15</sub>H<sub>33</sub>)の合成

C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-(C=O)-Leu-Arg(Pmc)-NHC<sub>15</sub>H<sub>33</sub> 4.9mgをクロロホルム0.05mlに  
溶解し、トリフルオロ酢酸0.05mlを加え、室温で4時間攪拌しこ。反応  
液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム:メタノール=7:1)にて精製し、標記化合物 1.9mgを白  
色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.85(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, t, J=6.0Hz), 7.51

(1H, brt), 7.40-6.70(3H, br), 4.24-4.04(2H, m), 4.00(2H, t, J=6.0Hz),  
3.12-2.99(4H, m), 2.16-2.05(2H, m), 1.72-1.18(61H, m), 0.90-0.82(1  
2H, m)

MS m/z(FAB);749 (MH<sup>+</sup>)

#### 【実施例 40】

アセチル-L-アラニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル (化合物  
番号 40)(式(40)) の製法



(1)N-9- フルオレニルメトキシカルボニル-L- アラニル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8  
- ペンタメチルクロマン-6- スルホニル-L- アルギニン-n- オクタデシ  
ルエステル(Fmoc-Ala-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>) の合成

Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>14mgをDMF0.3mlに溶解し、WSCl塩酸塩 7.7mg、HOBt  
15.5mg、Fmoc-Ala-水和物13mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液  
に1N塩酸を加え、ベンゼン：酢酸エチル=1:2 の混合液で抽出した。有  
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=15:1)  
にて精製し、標記化合物20mgを白色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.22(1H, d, J=7.5Hz), 7.88(2H, d, J=7.5Hz), 7.72(2H, dd, J=3.5Hz, 7.5Hz  
, 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.31(2H, 2H, t, J=7.5Hz)  
, 7.00-6.30(3H, br), 4.33-4.03(5H, m), 4.01-3.93(2H, m), 3.08-2.97(  
2H, m), 2.56(2H, t, J=6.5Hz), 2.46(6H, 2s), 2.01(3H, s), 1.75(2H, t, J=  
6.5Hz), 1.75-1.15(39H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB);986 (MH<sup>+</sup>)

(2) アセチル-L- アラニル-N<sup>o</sup>-2,2,5,7,8- ペンタメチルクロマン-6-

スルホニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Ala-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成 Fmoc-Ala-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 19.7mg をDMF 0.4mlに溶解し、ジエチルアミン 0.04mlを加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をピリジン 0.45mlに溶解し、無水酢酸 4μlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)にて精製し、標記化合物 6.4mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.21(1H, d, J=7.0Hz), 7.98(1H, d, J=8.5Hz), 7.00-6.30(3H, br), 4.33-4.26(1H, m), 4.20-4.12(1H, m), 4.03-3.93(2H, m), 3.08-3.00(2H, m), 2.58(2H, t, J=6.5Hz), 2.47(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.81(3H, s), 1.77(2H, t, J=6.5Hz), 1.72-1.15(39H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB): 806 (MH<sup>+</sup>)

(3) アセチル-L-アラニル-L-アルギニン-n-オクタデシルエステル(Ac-Ala-Arg-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)の合成

Ac-Ala-Arg(Pmc)-OC<sub>18</sub>H<sub>37</sub> 5.4mgをクロロホルム 0.05mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.05mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=8:1)にて精製し、標記化合物 1.8mgを無色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.26(1H, d, J=8.0Hz), 8.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.46(1H, brt), 7.40-6.60(3H, br), 4.31-4.20(2H, m), 4.08-3.98(2H, m), 3.12-3.07(2H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.46(6H, m), 1.31-1.16(33H, m), 0.85(3H, t, J=7.0Hz)

MS m/z (FAB): 540 (MH<sup>+</sup>)

【実施例 41】

アセチルロイシルアルギニン-(16-アセトキシ-n-ヘキサデシル) エステル (化合物番号 41)(式(41)) の製法



(1) 16-アセトキシ-n-ヘキサデカノールの合成

1. 16-ヘキサデカンジオール 100mgをピリジン1.0ml に溶解し、無水酢酸37 $\mu$ l を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル=3/1) にて精製し、標記化合物53.1mgを白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

4.05(2H, t, J=7.0Hz), 3.63(2H, dd, J=5.5Hz, 6.5Hz), 2.04(3H, s), 1.67-1.52(4H, m), 1.39-1.22(24H, m)

MS m/z (FAB); 301(MH $^+$ )

(2) アセチルロイシル-N $^{\epsilon}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(16アセトキシ-n-ヘキサデシル) エステルの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc) 30mgをDMF 0.15mlに溶解し、WSC I塩酸塩19mg、DMAP 6mg を加え、さらにAcO-(CH $_2$ ) $_{16}$ -OH15mgをDMF 0.15mlに溶解した溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、ベンゼン/ 酢酸エチル=1/2の混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル=20/1) にて精製し、標記化合物38mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  :

4.55-4.31(2H, m), 4.15-4.01(4H, m), 3.22-3.16(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.5H

z), 2.58(3H, s), 2.57(3H, s), 2.17(3H, s), 2.04(6H, 2s), 1.80(2H, t, J=7.0H  
z), 1.93-1.21(41H, m), 0.97-0.88(6H, m)

MS m/z (FAB); 878 (MH<sup>+</sup>)

(3) アセチルロイシルアルギニン- (16-アセトキシ-n- ヘキサデシル)  
エステルの合成

Ac-Leu-Arg(Pmc)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-OAc35mgをクロロホルム0.3ml に溶解し、  
トリフルオロ酢酸0.3ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧  
濃縮して得た粗生成物をアセトニトリルに溶解し、ヘキサンで洗浄した。  
アセトニトリル層を減圧濃縮して標記化合物の粗生成物41mgを淡黄色シ  
ロップとして得た。

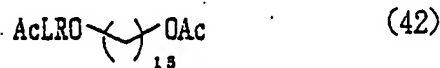
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.31(1H, d, J=7.5Hz), 7.99-7.91(1H, m), 7.46(1H, brt), 7.40-6.50(3H,  
br), 4.40-4.28(1H, m), 4.25-4.16(1H, m), 4.07-3.93(4H, m), 3.12-3.05(2  
H, m), 1.99(3H, s), 1.82(3H, s), 1.80-1.18(41H, m), 0.92-0.84(6H, m)

MS m/z (FAB); 612(MH<sup>+</sup>)

#### 【実施例42】

アセチルロイシルアルギニン- (15-アセトキシ-n- ペンタデシル) エ  
ステル (化合物番号 42)(式(42)) の製法



(1) アセチルロイシル-N<sup>o</sup> -2,2,5,7,8- ペンタメチルクロマン-6- スル  
ホニルアルギニン-(15-tert-ブチルジメチルシロキシ-n-ペンタデシル)

エステルの合成 1,15- ペンタデカンジオール3.0gを DMF15mlに溶解  
し、イミダゾール1.0g、tert- ブチルジメチルクロシラン2.22g を加  
え、室温で終夜攪拌した。反応液に水に加え、酢酸エチルで抽出後、飽  
和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮

して15-tert-ブチルジメチルシロキシペンタデカノールの粗体1.38gを得た。

一方、Ac-Leu-Arg(Pmc) 421.1 mg、DMAP172.7mg、WSCl塩酸塩271.0 mgをDMF4mlに溶解し、そこへ先に得た15-tert-ブチルジメチルシロキシ-n-ペンタデカノールの粗体170.0mgをDMF1mlに溶解したものを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1→25/1)にて精製し、標記化合物315.6 mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.30-8.25(1H, m), 7.94-7.89(1H, m), 6.78-6.41(3H, br), 4.39-4.32(1H, m), 4.19-4.09(1H, m), 4.03-3.92(2H, m), 3.06-2.98(2H, m), 2.57(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.49(6H, 2s), 2.01(3H, s), 1.81(3H, s), 1.76(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.72-1.18(41H, m), 0.87-0.81(15H, m), 0.00(6H, s)

MS  $m/z$  (FAB); 936( $\text{MH}^+$ )

(2) アセチルロイシル- $\text{N}^G$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(15-ヒドロキシ-n-ペンタデシル) エステルの合成

アセチルロイシル- $\text{N}^G$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(15-tert-ブチルジメチルシロキシ-n-ペンタデシル) エステル311.6 mgをTHF4.5ml溶解した後、1M TBAF (THF溶液)を1.0 ml加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、標記化合物239.2mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

8.31-8.26(1H, m), 7.95-7.90(1H, m), 6.79-6.28(3H, br), 4.40-4.32(1H, m), 4.30(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.21-4.08(1H, m), 4.03-3.89(2H, m), 3.21-

3.15(2H, m), 3.11-2.93(4H, m), 2.58(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.49(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.82-1.80(3H, m), 1.79-1.76(2H, m), 1.72-1.18(37H, m), 0.95-0.83(6H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 822 ( $MH^+$ )

(3) アセチルロイシル- $N^{\circ}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(15-アセトキシペンタデシル) エステルの合成

アセチルロイシル- $N^{\circ}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(15-ヒドロキシペンタデシル) エステル80.0mgをピリジン1.0ml に溶解した後、無水酢酸18.8 $\mu$ l を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、0.5N塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、標記化合物78.3mgを無色シロップとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

8.31-8.26(1H, m), 7.94-7.90(1H, m), 6.78-6.29(3H, br), 4.39-4.32(1H, m), 4.21-4.08(1H, m), 4.02-3.89(4H, m), 3.06-2.96(2H, m), 2.58(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.49(6H, 2s), 2.03(3H, s), 1.98(3H, s), 1.81-1.79(3H, m), 1.79-1.76(2H, m), 1.73-1.18(39H, m), 0.95-0.83(6H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 864( $MH^+$ )

(4) アセチルロイシルアルギニン-(15-アセトキシペンタデシル) エステルの合成

アセチルロイシル- $N^{\circ}$ -2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルアルギニン-(15-アセトキシペンタデシル) エステル74.5mgをクロロホルム0.8 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 0.8mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、標記化合物55.3mgを無色シロップとして得た。



$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.33-8.31(1H, m), 7.98-7.93(1H, m), 7.46(1H, brt), 7.34-6.64(3H, s),  
4.36-4.30(1H, m), 4.22-4.18(1H, m), 4.05-3.96(4H, m), 3.09(2H, t, J=  
6.5Hz), 1.99(3H, s), 1.83-1.82(3H, m), 1.79-1.24(33H, m), 0.90-0.84  
(6H, m)

MS  $m/z$  (FAB): 598( $\text{MH}^+$ )

次に、本発明のアミノ酸のIL-8, SDF-1 及びRANTES拮抗活性の測定結果について試験例を示す。

#### 【試験例1】

##### (1) IL-8拮抗活性の測定

ヒトTHP-1(単球由来細胞株)細胞を( $^{125}\text{I}$ )IL-8を用いた結合試験により本発明のIL-8アミノ酸誘導体の受容体に対する親和性を次の方法により検討した。

THP-1細胞を10%FCS(FBS)を含むRPMI-1640培地にて継代し、その対数増殖期細胞  $5 \times 10^4$  cell/400  $\mu\text{l}$  を0.1%ウシ血清アルブミンを含むRPMI-1640培地に懸濁した。

この懸濁液に( $^{125}\text{I}$ )IL-8(最終濃度 0.06 mM 比活性2200ci/mmol)と、本発明のアミノ酸誘導体のD'-PBSあるいはDMSO溶液 4 $\mu\text{l}$ (最終濃度 100  $\mu\text{M}$ )とを混合した。水中2時間反応させ遠心後 1mlのD-PBSで5回洗浄した。最終的にD'-PBS 1mlに懸濁し、細胞の総放射活性を測定した。

THP-1細胞に対する( $^{125}\text{I}$ )IL-8の特異的結合量(THP-1細胞のIL-1受容体以外に結合した( $^{125}\text{I}$ )IL-8)は上記操作の本発明のアミノ酸誘導体の代りに0.12  $\mu\text{M}$  IL-82  $\mu\text{l}$  をTHP-1細胞懸濁液に加えて求めた。

THP-1細胞に対する( $^{125}\text{I}$ )IL-8の特異的結合量は、全結合量から非特異的結合量を差し引いて求めた。

すなわち、次式にて本発明のアミノ酸誘導体の 100  $\mu\text{M}$  用量でのTHP-1細胞とIL-8の特異的結合に対する阻害率(%)を求めた。

阻害率(%) = [(全結合量 - 非特異的結合量) - (本発明のアミノ酸誘導体添加時結合量 - 非特異的結合量)] ÷ (全結合量 - 非特異的結合量) × 100

(2) SDF-1 及び RANTES 拮抗活性の測定

前記(1)の( $^{125}$ I)IL-8に代えて( $^{125}$ I)SDF-1及び( $^{125}$ I) RANTESを同じ濃度で用いてこれらに対する拮抗活性を測定した。その結果を表1に示した。

【表1】

化合物番号	化学式	阻害率(% 100 $\mu$ M)		
		IL-8	SDF-1	RANTES
1	$\text{CH}_3\text{-CH}(\text{-CH}_3)\text{-(CH}_2)_2\text{-C(=O)-R-O-(CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$	80	80	80
2	$\text{Ac-R-O-(CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$	40	50	50
6	$\text{Ac-KO-(CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$	60	70	70
9	$\text{o-iPrNHC(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-Arg-NH-(CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$	90	80	80
10	$\text{m-iPrNHC(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-Arg-NH-(CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$	80	80	80
12	$\text{m-iPrNHC(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-Lys-NH-(CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$	80	90	90
18	$\text{Ac-LRNH-(CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$	40	50	50
20	$\text{Ac-ELRO-(CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$	70	80	80
21	$\text{Ac-LRO-(CH}_2)_{18}\text{-CH}_3$	40	50	50
22	$\text{Ac-LRO-(CH}_2)_{19}\text{-CH}_3$	40	50	50

23	Ac-LRO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>25</sub> -CH <sub>3</sub>	40	50	50
25	Ac-LRO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>25</sub> -CH <sub>3</sub>	40	50	50
27	Ac-LRO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -CH <sub>3</sub>	40	50	50
29	Ac-LRO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -CH <sub>3</sub>	80	70	70
30	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -C(=O)-LR-OMe			
		40	50	50
32	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(=O)-LR-OMe			
		40	50	50
35	Ac-RO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -CH <sub>3</sub>	40	50	50
36	LRNH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>	60	70	70

この表に示されるように本発明のアミノ酸誘導体はIL-8, SDF-1 あるいは RANTES に対して拮抗活性を示し、これらのケモカインによって惹起される疾患を防止することができることが判明した。

#### 【試験例2】

前記アミノ酸誘導体の急性毒性について検討した。すなわち、5週齢のICR系マウス(雄)を各群5匹に分け、1週間馴化飼育後、0.5%メチルセルロース水溶液に実施例のアミノ酸誘導体を溶解又は分散して単回経口投与(投与量 500mg/kg)し、6日後の死亡数を調べた。結果を表3に示した。

表2に示されるようにいずれのアミノ酸誘導体を投与しても死亡せず、急性毒性がないことが確認された。

【表 2】

化合物番号	死亡数／生存数
1	0/5
2	0/5
3	0/5
4	0/5
5	0/5
6	0/5
9	0/5
1 0	0/5
1 2	0/5
1 6	0/5
1 8	0/5
2 0	0/5
2 1	0/5
2 2	0/5
2 3	0/5
2 5	0/5
2 7	0/5
2 9	0/5
3 0	0/5
3 2	0/5
3 5	0/5
3 6	0/5

**【製剤例】**

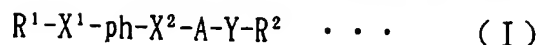
化合物番号2の化合物(10mg)、ラクトース(36mg)、コーンスターチ(150mg)、微結晶セルロース(29mg)、及びステアリン酸マグネシウム(5mg)を混合し、これを打錠して錠剤(230mg/錠)にした。

**産業上の利用可能性**

本発明により新規なアミノ酸誘導体又はその塩を提供することができる。本発明の新規なアミノ酸誘導体又はその塩は CXC及びCCケモカイン受容体拮抗作用を有し、エイズ、アレルギー性疾患、炎症性疾患などの治療あるいは予防剤として優れた効果を示す。

## 請 求 の 範 囲

1. 次の式 (I) で示されるアミノ酸誘導体またはその塩。



式中、A は D または L のアルギニン、リジン及びオルニチンから選択されるアミノ酸残基、またはアルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を少なくとも1個含む、アルギニン、リシン、オルニチン、ロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グリシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれる2または3個のアミノ酸残基からなるペプチドを示す。

X<sup>1</sup> は存在しないか、または  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-(C=O)-S-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-NH-(C=S)-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=S)-NH-$ ,  $-(S=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  及び  $-S-$  よりなる群から選択される基を示す。

X<sup>2</sup> は、存在しないか、または  $-(C=O)-$ ,  $-(S=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-(C=O)-$  または  $-NH-(C=S)-$  を示す。

Y は、存在しないか、または  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  または  $-NR^3-$  を示す。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> はそれぞれ独立に、炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> のいずれか一方が水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

また、phは存在しないか、存在するときのph基に対する置換位置は、オルト、メタ、パラのいずれでもよい。

2. 次の式 (I) で示されるアミノ酸誘導体またはその塩。



式中、Aは DまたはL のArg, Lys及びOrn から選択されるアミノ酸残基を示す。

$X^1$ は存在しないか、または $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-NH-$ ,  $-(C=O)-O-$ ,  $-(C=O)-S-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-NH-(C=S)-$ ,  $-NH-(C=O)-NH-$ ,  $-NH-(C=S)-NH-$ ,  $-(S=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ 及び $-S-$  よりなる群から選択される基を示す。

$X^2$ は、存在しないか、または $-(C=O)-$ ,  $-(S=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-(C=O)-$ または $-NH-(C=S)-$ を示す。

Y は、存在しないか、または $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ または $-NR^3-$ を示す。

$R^1R^2$ はそれぞれ独立に、炭素数12-30 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5 含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいは $R^1R^2$ のいずれか一方が水素原子、炭素数1-8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

$R^3$ は水素原子、炭素数1-8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基または環状アルキル基を示す。

また、ph基に対する置換位置は、オルト、メタ、パラのいずれでもよい。

3. 次の式 (I) で示されるアミノ酸誘導体またはその塩。



式中、 $X^1$ ,  $X^2$ , A 及びY は請求項1 と同じ意味で用いられ、 $R^1$ は炭素数4-8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

$R^2$ は炭素数12-30 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5 含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

4. 次の式 (I) で示される請求項 3 記載のアミノ酸誘導体またはその塩。



式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , A 及び Y は請求項 2 と同じ意味で用いられ、 $X^1$  は、 $-O-$ ,  $-NH-(C=O)-$ , を示す。 $X^2$  は、 $-(C=O)-$  を示す。Y は  $-O-$  または  $-NH-$  を示す。

5. 下記一般式 (II) で示されるアミノ酸誘導体またはその塩。



式中、A は、アルギニン、リシンおよびオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を示す、

$X^1$  は、存在しないか、 $-(C=O)-$ ,  $-(S=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-(C=O)-$ ,  $-NH-(C=S)-$  を示す、

Y は、存在しないか、 $-O-$ ,  $-S-$  または  $-NR^3-$  を示す。

$R^1$ ,  $R^2$  は、それぞれ独立に、炭素数 12~30 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を 1~5 含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示すか、あるいは  $R^1$ ,  $R^2$  のいずれか一方が水素原子、炭素数 1~8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。また  $R^2$  は末端にアシルオキシ基を有することがある。

$R^3$  は、水素原子、炭素数 1~8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

6. 上記式 (II) において、 $R^1$  は炭素数 4~8 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 12~30 の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を 1~5 含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す請求項 5 に記載のアミノ酸誘導体またはその塩。



7. 上記式(Ⅱ)において、 $X^1$ は存在しないか、 $-(C=O)-$ を示し、 $Y$ は $-O-$ または $-NH-$ を示す請求項6に記載のアミノ酸誘導体またはその塩。
8.  $R^1$ は炭素数4-8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。  
 $R^2$ は炭素数12-30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1-5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す請求の範囲第5項記載のアミノ酸誘導体。
9.  $X^1$ は、 $-O-$ 、 $-NH-(C=O)-$ を示す。 $X^2$ は、 $-(C=O)-$ を示す。 $Y$ は $-O-$ または $-NH-$ を示す請求の範囲第6項記載のアミノ酸誘導体。
10. 下記一般式(Ⅱ)で示され、



Aが、アルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を少なくとも1個含む、アルギニン、リシン、オルニチン、ロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グリシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれる2または3個のアミノ酸残基からなるペプチドを含むアミノ酸誘導体またはその塩。

式中、 $X^1$ は、存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、または $-NH-(C=S)-$ を示す、

$Y$ は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^3-$ を示す、

$R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ独立に、炭素数12~30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1~5含む直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基を示すか、あるいは $R^1$ 、 $R^2$ のいずれか一方が水素原子、炭素数1~8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基、分岐アルケニル基を示す。また $R^2$ は末端にアシルオキシ基を有することがある。

$R^3$ は、水素原子、炭素数1~8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、

環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す。

- 1 1.  $R^1$ が、炭素数1～8の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す、また、 $R^2$ は炭素数12～30の直鎖アルキル基、分岐アルキル基、環状アルキル基、コレステリル基、二重結合を1～5含む直鎖アルケニル基または分岐アルケニル基を示す請求項10に記載のペプチドを含むアミノ酸誘導体またはその塩。
- 1 2.  $A$ が、 $A^1$ 及び $A^2$ からなり、 $A^1$ はDまたはLのロイシン、アラニン、バリン、イソロイシン、グルタミン酸及びアスパラギン酸からなる群から選ばれるアミノ酸残基を、 $A^2$ はDまたはLのアルギニン、リシン及びオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸残基を示す請求項10または11に記載のペプチドを含むアミノ酸誘導体またはその塩。
- 1 3.  $X$ は存在しないか、 $-(C=O)-$ を示し、 $Y$ は $-O-$ または $-NH-$ を示す請求項10乃至12のいずれかに記載のペプチドを含むアミノ酸誘導体またはその塩。
- 1 4. 請求項1～13のいずれかに記載のアミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とするケモカイン受容体拮抗剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05742

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C233/47, C07C237/22, A61K38/05, A61K38/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C233/47, C07C237/22, A61K38/05, A61K38/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5696231, A (Corvas International, Inc.), 9 December, 1997 (09. 12. 97) & WO, 96/19493, A1 & JP, 10-512550, A	1-4
X	JP, 61-130268, A (Showa Denko K.K.), 18 June, 1986 (18. 06. 86) & EP, 183271, A2	1-4
X	JP, 9-173067, A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 8 July, 1997 (08. 07. 97) & EP, 77575, A2 & US, 5759827, A	1, 5-13
X	JP, 5-271035, A (Shiseido Co., Ltd.), 19 October, 1993 (19. 10. 93) (Family: none)	1, 5-13
X	JP, 4-26662, A (Tosoh Corp.), 29 January, 1992 (29. 01. 92) (Family: none)	1, 5-13
X	JP, 60-214768, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October, 1985 (28. 10. 85) (Family: none)	1, 5-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 March, 1999 (19. 03. 99)

Date of mailing of the international search report  
30 March, 1999 (30. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/43308, A1 (Endorex Corporation), 20 November, 1997 (20. 11. 97) & AU, 9730066, A1	14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>4</sup> C07C233/47, C07C237/22, A61K38/05, A61K38/06		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>4</sup> C07C233/47, C07C237/22, A61K38/05, A61K38/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5696231, A (Corvas International, Inc.) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) & WO, 96/19493, A1 & JP, 10-512550, A	1 ~ 4
X	JP, 61-130268, A (昭和電工株式会社) 18. 6月. 1986 (18. 06. 86) & EP, 183271, A2	1 ~ 4
X	JP, 9-173067, A (エフ・ホフマンシーラ ロシュ アーゲー) 8. 7月. 1997 (08. 07. 97) & EP, 77575, A2 & US, 5759827, A	1, 5 ~ 13
X	JP, 5-271035, A (株式会社資生堂) 19. 10. 1993 (19. 10. 93) (ファミリーなし)	1, 5 ~ 13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	19. 03. 99	国際調査報告の発送日 30.03.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 印	4 H 9049
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 4-26662, A (東ソー株式会社) 29. 1月. 1992 (19. 01. 92) (ファミリーなし)	1, 5 ~ 13
X	JP, 60-214768, A (藤沢薬品工業株式会社) 28. 10月. 1985 (28. 10. 85) (ファミリーなし)	1, 5 ~ 13
A	WO, 97/43308, A1 (Endorex Corporation) 20. 11月. 1997 (20. 11. 97) &AU, 9730066, A1	14